



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA NORMOTANSİF
GLOKOM BELİRTİ VE BULGULARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra BULUT KIZILAY

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ocak, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA NORMOTANSİF
GLOKOM BELİRTİ VE BULGULARININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra BULUT KIZILAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Fehim ESEN

İSTANBUL

Ocak, 2020

ONAY

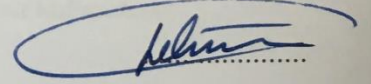
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Esra BULUT KIZILAY'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu 'TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA NORMOTANSİF GLOKOM BELİRTİ VE BULGULARININ ARAŞTIRILMASI' başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

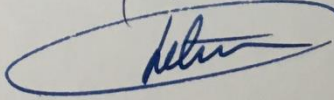
İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Fehim ESEN



Üyeler:

Halit Oğuz Prof. Dr. Halit Oğuz
Ecehan Doç. Dr. Ecehan Uney


Tez Savunma Tarihi: 10/2/2020

Yazar Bildirimi

“TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA NORMOTANSİF GLOKOM BELİRTİ VE BULGULARININ ARAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Esra BULUT KIZILAY;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını ‘Bilgilendirme’ bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları ‘Bilgilendirme’ bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını ‘Bilgilendirme’ bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2020

Dr. Esra BULUT KIZILAY

İmza:

- Bu tezin hazırlanması sürecinde elde edilen bazı önbulgular; 53. Türk Oftalmoloji Derneği Ulusal Kongresi'nde, 6-10 Kasım 2019 tarihleri arasında, Antalya'da poster sunumu olarak sunulmuştur.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Fehim ESEN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Esra BULUT KIZILAY

Teşekkür

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu değerli hocam Sn. Prof.Dr. Halit OĞUZ'a,

Oftalmoloji uzmanlık eğitimim süresince birçok konuda desteğini hissettiğim, hoşgörüsü ve sabırla yol gösteren, tezimin planlanması ve yürütülmesi sürecinde kıymetli vaktini ayıran değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Fehim ESEN'e,

Eğitimim süresince klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı veren Dr.Öğr. Üyesi Veysel AYKUT'a ve tüm değerli uzman hekimlere,

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma,

Her daim sevgi ve desteklerini arkamda hissettiğim, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, sevincimle sevinen üzüntümle benden daha çok üzülen en değerli varlıklarım canım annem ve canım babama, çok sevdiğim canım kardeşlerime,

Hayatıma girdiği andan itibaren anımı güzelleştiren, gece gündüz demeden yardım ve desteğini her an yanımda hissettiğim çok değerli eşim Muhammed Emin KIZILAY'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Esra BULUT KIZILAY

esrabuluut@gmail.com

Özet

“TAKAYASU ARTERİTİ HASTALARINDA NORMOTANSİF GLOKOM BELİRTİ VE BULGULARININ ARAŞTIRILMASI”

Amaç: Takayasu arteriti büyük arterleri etkileyen granulomatöz bir vaskülit olup, oküler kan akımında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Oküler kan akımının azalmasının iskemik hipoteze göre glokom gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı Takayasu arteritinin, glokomatöz optik sinir hasarı gelişimine katkıda bulunup bulunmadığının aydınlatılmasıdır.

Gereç ve yöntemler: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 62 Takayasu arteriti hastası ve 51 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edildi. Çalışma kapsamında tüm katılımcılara görme keskinliği değerlendirilmesi, biyomikroskopi ve dilate fundus muayenesini içeren detaylı bir oftalmolojik muayenesi yapıldı. Tüm hastaların retina görüntüleri fundus kamera (Visucam 524, Zeiss, Jena, Almanya) ile kayıt altına alındı, lüzum halinde ayrıca fundus fluorescein anjiyografi görüntülemesi yapıldı. Tüm katılımcıların maküla kalınlıkları, retina sinir lifi kalınlıkları (RNFL), gangliyon hücre tabakası kalınlıkları ve Bruch membran açıklığı-minimum kenar genişliği görüntülemeleri ve analizleri spektral domain optik koherens tomografi cihazı (Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) ile yapıldı. Aynı cihazın EDI-OKT modu kullanılarak subfoveal koroid kalınlıkları, peripapiller koroid kalınlıkları, lamina kribroza kalınlıkları ve prelaminar doku kalınlıkları manuel olarak ölçüldü. Ayrıca tüm hastalarda tarayıcı lazer oftalmoskop (Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) görüntüleri üzerinden retinal damar kalibre ölçümleri manuel olarak yapıldı. Tüm hastalara standart otomatik perimetri cihazı ile (Humphrey Field Analyzer3, Zeiss, Jena, Almanya) 24-2 görme alanı incelemesi yapıldı. Hastaların görüntüleme sonuçlarının istatistiksel analizi için SPSS 21.0 yazılımı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 62 Takayasu arteriti hastası (55 kadın, 7 erkek, ortalama yaş: 45.31±13.42) ve 51 (48 kadın, 3 erkek, ortalama yaş: 45.53 ±10.13) sağlıklı gönüllü katıldı. Hastalarda en sık izlenen oküler komplikasyon hipertansif retinopati (%73.4) iken; 4 hastada (%6.5) ise

Takayasu retinopatisi izlendi (3 hastada evre 1, 1 hastada evre 3). Altı hastada (%9.7) amorozis fugax öyküsü, 2 hastada (%3.2) sklerit öyküsü vardı. Fuchs üveiti ve üveitik glokom tanılı 1 hasta antiglokomatöz tedavi almaktaydı. Çalışma esnasında 2 hastaya normotansif glokom tanısı konularak antiglokomatöz tedavi başlandı. Lamina kribroza kalınlığının Takayasu arteriti hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı olarak incelendiği saptandı ($p<0.001$). Ayrıca bu hastaların görme alanı testlerinden elde edilen MD değerlerinin anlamlı olarak daha düşük ($p=0.03$) ve PSD değerlerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.01$). Bu bulgular ile uyumlu olarak Takayasu hastalarındaki ortalama BMO-MRW kalınlıklarının daha ince olma eğiliminde olduğu izlendi ($p=0.051$). Ancak ganglion hücre tabaka kalınlıkları ($p=0.90$) ve prelaminer doku kalınlığı değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.84$). Yapılan RNFL analizlerinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.10$). Takayasu arteritli gözlerde subfoveal ve peripapiller koroid kalınlıklarında incelmeye yönünde bir eğilim izlendi ($p=0.17$ ve $p=0.7$). Hipertansif retinopatisi olan hastaların arter kalibrelerinin retinopatisi olmayanlara göre anlamlı olarak azaldığı izlenirken ($p=0.012$); Takayasu arteriti ve sağlıklı kontroller arasında arter ve ven kalibreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0.14$ ve $p=0.34$).

Sonuç: Hastaların glokomatöz optik sinir hasarını gösterebilecek bulguları incelendiğinde; erken glokomatöz hasar bulgusu olarak lamina kribrosa kalınlığında incelmeye ve hastaların görme alanı incelemelerinde glokomatöz hasar ile uyumlu olabilecek şekilde, retinal hassasiyetlerinde azalma ve lokalize kayıplarında artış izlendi. Diğer glokom görüntüleme bulgularında ise anlamlı fark izlenmedi. Takayasu arteriti serimizde 3 hastada antiglokomatöz ilaç ihtiyacı saptandı. Sonuç olarak bu çalışmada literatürde ilk defa Takayasu arteritinde glokomatöz hasar ile ilişkili olabilecek optik sinir bulgularının arttığını gözlemledik. Serimizdeki hastaların ortalama takip süresinin 10 yıl olması çoğu hastada glokomatöz hasar seviyesinin subklinik düzeyde kalmasını ve tedavisiz takiplerinin yeterli olmasını sağlamıştır. İleride daha uzun dönem takipler ile glokomatöz hasarın ilerleme hızının tespit edilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Görme alanı, Lamina kribrosa kalınlığı, Normotansif glokom, Takayasu arteriti, Takayasu retinopatisi

Abstract

“INVESTIGATION OF NORMOTENSIVE GLAUCOMA SYMPTOMS AND FINDINGS IN PATIENTS WITH TAKAYASU ARTERITIS”

Purpose: Takayasu arteritis is granulomatous vasculitis that affects the large and medium sized arteries and is associated with a reduction in ocular blood flow. Reduction in ocular blood flow is an important risk factor for glaucoma according to ischemic hypothesis. The aim of this study was to understand whether Takayasu arteritis increases the risk for the development of glaucomatous optic neuropathy.

Material and Methods: Sixty-two Takayasu arteritis patients followed at Marmara University School of Medicine Department of Rheumatology and 51 healthy control subjects were included in this study. All of the participants had detailed ophthalmologic examination including determination of visual acuity, slit lamp examination and dilated fundus examination. Retinal images of all participants were recorded with a fundus camera (Visucam 524, Zeiss, Jena, Germany) and fundus fluorescein angiography was performed when needed. Central macular thickness, retinal nerve fiber layer (RNFL), Bruch membrane opening – minimum rim width (BMO-MRW) measurements were performed with the automated software of a spectral domain optical coherence tomography (OCT) (Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany). The EDI-OCT mode of the same instrument was also used for the manual measurements of subfoveal choroidal thickness, peripapillary choroidal thickness, lamina cribrosa thickness and prelaminar tissue thickness. Retinal artery and vein caliber measurements were performed from the retinal images taken with a scanning laser ophthalmoscope (Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany). All patients have standard automated perimetry with 24-2 SITA algorithm (Humphrey Field Analyzer 3, Zeiss, Jena, Germany). SPSS 21.0 software was used for the statistical tests.

Results: Sixty-two patients with Takayasu arteritis (55 female, 7 male, mean age: 45.3±13.4 years) and 51 age and gender matched control subjects (48

female, 3 male, mean age: 45.5 ± 10.1) were included in the study. The most common ocular complication was hypertensiveretinopathy (73.4%), while



Takayasu retinopathy was only observed in 4 patients (6.5%, 3 stage 1, and 1 stage 3). Six patients had a history of amaurosis fugax (9.7%) and 2 patients had a history of scleritis (3.2%). A patient with a diagnosis of Fuchs uveitis and uveitic glaucoma was already under glaucoma medications. Two new patients were started on glaucoma medications with the diagnosis of normotensive glaucoma during the study. Lamina cribrosa thickness was significantly reduced in patients with Takayasu arteritis compared to the controls ($p < 0.001$). In addition, these patients had significantly lower MD scores ($p = 0.03$) and significantly higher PSD scores ($p = 0.01$) compared to the controls. Consistent with these findings, BMO-MRW also tended to be thinner in patients with Takayasu arteritis ($p = 0.051$). However, ganglion cell layer thickness ($p = 0.10$) and prelaminar tissue thickness ($p = 0.84$) values were similar between the groups. There was also no significant difference between the RNFL thickness of the patients and controls ($p = 0.10$). There was an insignificant trend towards a thinner subfoveal and peripapillary choroidal thickness values in patients with Takayasu arteritis. While patients with hypertensive retinopathy had a smaller retinal arterial caliber compared to the patients without ($p = 0.012$), there was no significant difference between the arterial and venous blood vessel calibers between Takayasu arteritis patients and healthy controls ($p = 0.14$ and $p = 0.34$)

Conclusion: The findings associated with early glaucomatous optic nerve damage, such as thinning of lamina cribrosa along with a mild loss in retinal sensitivity and localized sensitivity losses, were observed. However, there was no other imaging finding consistent with glaucoma in these patients. Only 3 patients needed glaucoma medications in our series. In conclusion, this study demonstrated for the first time the presence of optic nerve findings consistent with glaucoma in patients with Takayasu arteritis. The mean follow-up time was around 10 years in our series, which probably limited glaucomatous damage in subclinical level and allowed medication free follow-up of our patients. Future studies with longer follow-up and disease duration may help to better define the speed of glaucoma development in these patients.

Keywords: Glaucoma, Lamina cribrosa thickness, Normotensive glaucoma, Perimetry, Takayasu arteritis, Takayasu retinopathy

İçindekiler

| | |
|--|-------------|
| Şekil Listesi | xii |
| Resim Listesi | xiii |
| Tablo Listesi | xv |
| Kısaltmalar | xvii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1 TAKAYASU ARTERİTİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1.1. Tarihçe | 3 |
| 2.1.2. Takayasu Arteritinin Epidemiyolojisi | 6 |
| 2.1.3. Takayasu Arteritinin Patogenezi ve Genetiği..... | 7 |
| 2.1.4. Takayasu Arteritinde Klinik Bulgular..... | 11 |
| 2.1.5. Takayasu Arteritinde Görüntüleme Yöntemleri | 13 |
| 2.1.5.1. Konvansiyonel Anjiyografi..... | 13 |
| 2.1.5.2. Doppler Ultrasonografi | 14 |
| 2.1.5.3. Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi..... | 15 |
| 2.1.5.4. Manyetik Rezonans Anjiyografi | 16 |
| 2.1.5.5. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi..... | 16 |
| 2.1.6. Takayasu Arteriti Tanı ve Sınıflama Kriterleri | 16 |
| 2.1.7. Takayasu Arteritinde Hastalık Aktivitesi İndeksleri..... | 19 |
| 2.1.8. Takayasu Arteriti Tedavisi | 20 |
| 2.1.8.1. Medikal Tedavi | 20 |
| 2.1.8.2. Cerrahi / Endovasküler Girişimsel İşlemler | 21 |
| 2.1.9. Takayasu Arteritinde Göz Bulguları..... | 21 |
| 2.2 GLOKOM İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER | 26 |
| 2.2.1. Glokomun Tarihçesi | 26 |
| 2.2.2. Glokomun Epidemiyolojisi | 27 |
| 2.2.3. Glokomun Patogenezi | 28 |
| 2.2.3.1. Mekanik Teori..... | 29 |
| 2.2.3.2. İskemi Teorisi | 29 |
| 2.2.3.2.1. Oküler Kan Akımı..... | 30 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.3.2.2. Oküler Perfüzyon Basıncı | 30 |
| 2.2.3.2.3. Biyokimyasal Faktörler ve Oküler Kan Akımı | 32 |
| 2.2.3.2.4. Glokom Hastalarında Sistemik Anormallikler | 32 |
| 2.2.3.3. Apoptozis (Programlı hücre ölümü) Teorisi..... | 33 |
| 2.2.4. Glokom Risk Faktörleri | 33 |
| 2.2.5. Glokom ve Genetiği | 35 |
| 2.2.6. Glokomun Kliniği | 36 |
| 2.2.7. Glokom Tanısı | 37 |
| 2.2.7.1. Göz İçi Basıncı Ölçümü | 38 |
| 2.2.7.2. Gonyoskopi | 40 |
| 2.2.7.3. Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifi Tabakasının Değerlendirilmesi | 41 |
| 2.2.7.3.1. Tarayıcı Lazer Polarimetri..... | 42 |
| 2.2.7.3.2. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi (Retina Tomografisi)..... | 42 |
| 2.2.7.3.3. Optik Koherens Tomografi (OKT) | 42 |
| 2.2.7.4. Görme Alanı | 45 |
| 2.2.7.4.1. Glokomda Görme Alanı Kayıpları..... | 46 |
| 2.2.7.4.2. Humphrey Otomatik Perimetrisi | 47 |
| 2.2.8. Glokomun Sınıflandırılması | 50 |
| 2.2.9. Glokomun Tedavisi | 50 |
| 2.2.9.1. Glokomda Tıbbi Tedavi | 51 |
| 2.2.9.2. Glokomda Lazer Tedavisi | 51 |
| 2.2.9.3. Glokomda Cerrahi Tedavi | 52 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 54 |
| 3.1 HASTA ve GÖNÜLLÜLERİNİN SEÇİMİ | 54 |
| 3.2 HASTALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRMELERİ | 55 |
| 3.3 GÖRME ALANI..... | 56 |
| 3.4 OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ | 57 |
| 3.4.1. Peripapiller Bölgenin Değerlendirilmesi..... | 59 |
| 3.4.2. Ganglion Hücre Tabakası Analizi | 60 |
| 3.4.3. Koroid Kalınlığı Değerlendirilmesi | 61 |
| 3.4.3.1. Subfoveal Koroid Kalınlığının Değerlendirilmesi..... | 61 |

| | |
|---|------------|
| 3.4.3.2. Peripapiller Koroid Kalınlığının Değerlendirilmesi .. | 62 |
| 3.4.4. Optik Sinir Başının Değerlendirilmesi..... | 62 |
| 3.4.4.1. Lamina Kribroza Kalınlığının Değerlendirilmesi | 62 |
| 3.4.4.2. Prelaminar Doku Kalınlığının İncelenmesi | 63 |
| 3.4.4.3. Optik Sinir Başı Boyutu | 63 |
| 3.5 RETİNAL DAMAR KALİBRESİ ÖLÇÜMLERİ..... | 64 |
| 3.6 FUNDUS FOTOĞRAFI VE FUNDUS FLUORESEİN ANJİYOĞRAFI..... | 65 |
| 3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ | 66 |
| 4. BULGULAR | 68 |
| 4.1 KLİNİK BULGULAR..... | 68 |
| 4.2 RETİNOPATİ DURUMU İLE HASTALIK SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ | 72 |
| 4.3 GÖRME ALANI BULGULARI | 73 |
| 4.4 KOROİD KALINLIĞI BULGULARI | 74 |
| 4.4.1. Subfoveal ve Parafoveal Koroid Kalınlığı Bulguları | 74 |
| 4.4.2. Peripapiller Koroid Kalınlığı Bulguları..... | 74 |
| 4.5 RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI ANALİZİ..... | 75 |
| 4.6 BRUCH MEMBRAN AÇIKLIĞI – MİNİMUM RİM GENİŞLİĞİ ANALİZİ..... | 76 |
| 4.7 GANGLİON HÜCRE TABAKASI ANALİZİ..... | 77 |
| 4.8 PRELAMİNAR DOKU KALINLIK BULGULARI | 78 |
| 4.9 LAMİNA KRİBROZA ANALİZİ..... | 78 |
| 4.10 RETİNAL DAMAR KALİBRESİ ÖLÇÜMLERİ..... | 78 |
| 4.11 RETİNOPATİ DURUMU İLE OKT BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİ | 79 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ | 83 |
| 5.1 SONUÇLAR..... | 92 |
| Kaynaklar | 94 |
| Etik Kurul Onay Formu | 113 |

Şekil Listesi

| | | |
|------|--|----|
| 2.1: | Hastalığın anjiyografik özelliklerine göre sınıflaması. | 16 |
| 2.2: | ITAS skorumlama sistemi. | 29 |
| 2.3: | Imbert-Fick prensibi. | 42 |
| 2.4: | Çeşitli glokomatöz görme alanı defektleri (150). | 53 |
| 2.5: | Tarayıcı lazer oftalmoskop (SLO) görüntüsü üzerinde fovea merkezi ile optik sinir başı/basal membran açıklık merkezi arasında çizilen horizontal eksenin 3 farklı kişide birbirinden farklı açısai yerleşim gösterdiği görölmektedir. | 63 |
| 3.1: | OKT çekimlerinde anatomik farklılıklar göz ardı edilirse, bölgesel karşılaştırmalarda yanıltıcı sonuçlar elde edilir. | 63 |
| 3.2: | B-scan görüntülemede BMO ile İLM arasındaki minimum mesafe ölçümü (BMO-MRW) gösterilmektedir. (BMO: Bruch membran açıklığı, İLM: İnternal limitan membran). | 64 |
| 3.3: | Takayasu arteritli hastamıza ait peripapiller RNFL görüntülemesinde superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonasal, nasal, superonasal kadranslara ve global ölçüme ait veriler izlenmektedir. . | 65 |
| 3.4: | Aynı hastaya ait BMO-MRW görüntülemesinde superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonasal, nasal, superonasal kadranslara ve global ölçüme ait veriler izlenmektedir. | 66 |
| 3.5: | PPoleH görüntülemesinin segmentasyonu ile elde edilen Ganglion hücre tabakası (GHT) analizi. | 67 |
| 3.6: | Subfoveal koroidal kalınlığın manuel ölçümü. | 68 |
| 3.7: | Peripapiller koroidal kalınlık, Lamina kribroza kalınlığı, Prelaminar doku kalınlığı ve optik sinir başı boyutunun manuel ölçümü. | 69 |
| 3.8: | Tarayıcı lazer oftalmoskop görüntüsü üzerinden damar kalınlıklarının manuel ölçümü. | 69 |

Resim Listesi

| | | |
|------|---|----|
| 2.1. | Mikito Takayasu'nun portresi (a) ve Takayasu arteriti vakasına ait kendi fundus çizimi (b). | 8 |
| 2.2: | Takayasu arteritinin aktif ve kronik fazını gösteren kesit. | 10 |
| 2.3: | İnen torasik aortayı etkileyen Takayasu arteritinin iyileşme fazı. | 10 |
| 2.4: | Belirgin adventisyel fibrozis ve damarda kalınlaşma izleniyor. | 11 |
| 2.5: | a) Fundus görüntülemesinde venöz dilatasyon ve arterlerde bölgesel incelmeye görülmektedir (Evre 1 Takayasu Retinopatisi) b) Fundus fluoreseinanjiyografide mikroanevrizmal oluşumlar dikkat çekmektedir (Evre 2 Takayasu Retinopatisi)..... | 24 |
| 2.6: | a,b) Fundus fotoğrafı ve fundus fluoreseinanjiyografi görüntülemelerinde çelenk tarzında arteriovenöz anastomozlar görülmektedir (Evre 3 Takayasu Retinopatisi). c,d) Fundus fotoğrafı ve fundus fluoreseinanjiyografi görüntülemelerinde retinal neovaskülarizasyon ve sızıntı alanları görülmektedir (Evre 4 Takayasu Retinopatisi). | 25 |
| 3.1: | Görme alanı testi uygulaması. | 61 |
| 3.2: | OKT cihazı ile görüntüleme. | 62 |
| 3.3: | Takayasu Arteritli hastaya ait sağ ve sol fundus fotoğrafı görüntüleri. | 70 |
| 3.3: | Takayasu arteritli hastaya ait FFA görüntüsünde venöz yapısal değişiklikler dikkat çekmektedir. | 71 |
| 4.1: | Evre-3 Takayasu retinopatisi bulunan hastaya ait sağ ve sol fundus fotoğrafı görüntüleri. Her iki gözde arteriyel ve venöz dilatasyon ve tortiozite artışı görülmektedir. Sağ gözde superior arkad inferiorunda, sol gözde inferior arkad superiorunda intraretinal hemorajik alan izlenmektedir. | 74 |
| 4.2: | Evre-3 Takayasu retinopatisi hastanın sağ gözüne ait erken, orta ve geç faza ait FFA görüntüleri izlenmektedir. Optik diskte hafif hiperfloresansın erken fazda başlayıp geç faza doğru azaldığı görülmektedir. Hemoraji alanında erken fazda başlayıp geç fazla artan sızıntı alanı dikkat çekmektedir. | 75 |

- 4.3: Evre-3 Takayasu retinopatili hastanın sol gözüne ait erken, orta ve geç faza ait FFA görüntüleri izlenmektedir. Optik diskte hafif hiperfloresans ve hemoraji alanında erken fazda başlayıp geç fazda artan sızıntı izlenmektedir. 77



Tablo Listesi

| | | |
|-------|---|----|
| 2.1: | Ishikawa tanı kriterleri. | 19 |
| 2.2: | 1990 ACR Takayasu Arteriti sınıflama kriterleri..... | 20 |
| 2.3: | Modifiye Ishikawa Takayasu Arteriti tanı kriterleri..... | 21 |
| 2.4: | Uyama ve Asayama Takayasu Retinopatisinin sınıflandırılması. | 27 |
| 2.5: | Keith-Wagener-Barker Hipertansif Retinopati sınıflaması. | 27 |
| 4.1: | Takayasu arteriti hastalarına ait genel bilgiler. | 75 |
| 4.2: | Takayasu arteriti hastalarında ve kontrol grubuna ait göz bulguları..... | 76 |
| 4.3: | Hastalık süresi ile Retinopati durumu arasındaki ilişki. | 78 |
| 4.4: | Hasta ve kontrol grubunda görme alanı testi sonuçlarının kıyaslanması. | 78 |
| 4.5: | Hasta ve sağlıklı grupta sağ gözlerde subfoveal ve peripapiller koroid kalınlıklarının karşılaştırılması. | 79 |
| 4.6: | Hasta ve sağlıklı grupta sol gözlerde subfoveal ve peripapiller koroid kalınlıklarının karşılaştırılması. | 80 |
| 4.7: | Hasta ve sağlıklı grupta sağ gözlerde retina sinir lifi kalınlık ortalamalarının sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması. | 80 |
| 4.8: | Hasta ve sağlıklı grupta sol gözlerde retina sinir lifi kalınlık ortalamalarının sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması. | 81 |
| 4.9: | Hasta ve sağlıklı grupta sağ gözlerin BMO-MRW kalınlık ortalamalarına ait sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması. | 81 |
| 4.10: | Hasta ve sağlıklı grupta sol gözlerin BMO-MRW kalınlık ortalamalarına ait sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması. | 82 |
| 4.11: | Hasta ve sağlıklı grupta sağ gözlerde Ganglion Hücre Tabaka kalınlık ortalamalarına ait sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması (1,3,6 mm ETDRS'ye göre). | 82 |
| 4.12: | Hasta ve sağlıklı grupta sol gözlerde Ganglion Hücre Tabaka kalınlık ortalamalarına ait sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması (1,3,6 mm ETDRS'ye göre). | 83 |
| 4.13: | Grupların sağ gözlerine ait diğer OKT bulgularının karşılaştırılması..... | 84 |

| | |
|--|----|
| 4.14: Grupların sol gözlerine ait diğer OKT bulgularının karşılaştırılması..... | 84 |
| 4.15: Takayasu arteritli hasta grubunun sağ gözlerinde HRP varlığı-OKT bulguları ilişkisi..... | 86 |
| 4.16: Takayasu arteritli hasta grubunun sol gözlerinde HRP varlığı-OKT bulguları ilişkisi..... | 87 |



Kısaltmalar

| | |
|----------------|---|
| TA..... | Takayasu arteriti |
| HRP | Hipertansif retinopati |
| OKT | Optik koherens tomografi |
| HRT | Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi |
| NFA | Nerve fiber analyzer (Sinir lifi analizatörü) |
| ACR..... | American College of Rheumatology |
| MHC | Majör histokompatibilite kompleksi |
| MYOC | Myosilin |
| OPTN | Optinörin |
| TBK1..... | TANK bağlayıcı kinaz1 |
| ALS..... | Amyotropik lateral skleroz |
| ALT..... | Argon lazer trabeküloplasti |
| SLT | Selektif lazer trabeküloplasti |
| CDUS-K..... | Color Doppler ultrasonography– Kolkata (Renkli Doppler ultrasonografi) |
| DEI. Tak | Disease Extent Index - Takayasu (Hastalık düzeyi indeksi) |
| ITAS-2010..... | Indian Takayasu Arteritis Score-2010(Hindistan Takayasu arteriti skoru) |
| RI..... | Resistivity Index (Rezistivite indeksi) |
| RNFL | Retina sinir lifi tabakası |
| HLA | Human lökojen antijen |
| NK | Natural killer (doğal öldürücü) |
| HSP | Heat shock protein (Isı şok proteini) |
| GWAS..... | Genom wide association studies (genom çapında ilişki çalışmaları) |
| BTA | Bilgisayarlı Tomografi anjiyografi |
| MRA..... | Manyetik Rezonans anjiyografi |
| IMK..... | İntima-media kompleksi |

Kısaltmalar

| | |
|------------------|--|
| ESH | Eritrosit sedimentasyon hızı |
| PAAG | Primer açık açılı glokom |
| PAKG | Primer açı kapanması glokomu |
| OKB..... | Oküler kan basıncı |
| OPP | Oküler Perfüzyon Basıncı |
| GİB | Göz içi basınç |
| SKK | Santral kornea kalınlığı |
| NMDA..... | N-Metil-D-Aspartat |
| NO | Nitrik oksit |
| OİS | Oküler İskemik Sendrom |
| MD | Mean Deviation (ortalama sapma) |
| PSD | Pattern Standard Deviation (örüntü standart sapması) |
| SF..... | Short-term Fluctuation (kısa süreli dalgalanma) |
| CPSD | Corrected Pattern Standart Deviasyon (Düzeltilmiş PSD) |
| GHK..... | Ganglion hücre kompleksi |
| GHT..... | Ganglion hücre tabakası |
| APS..... | Automated anatomically positioning system (otomatize anatomik pozisyonlama sistemi) |
| ONH-RC..... | Optic nerve head-Radial and circular (Optik sinir başı radial ve sirküler tarama) |
| PPoleH | Posterior kutup horizontal tarama |
| GMPE | The Glaucoma Module Premium Edition Module (Glokom Premium Baskı Modülü) |
| FoDi/FoBMO | Fovea merkezi ile optik sinir başı/basal membran açıklık merkezini birleştiren eksen |
| İLM | İnternal limitan membran |
| BMO | Bruch membrane opening (Bruch membran açıklığı) |

Kısaltmalar

| | |
|--------------|---|
| BMO-MRW..... | Bruch membrane opening-minimum rim width (Bruch membran açıklıkları arası en kısa mesafe) |
| FFA..... | Fundus fluoresein anjiyografi |
| PPCT..... | Peripapillary choroidal thickness (Peripapiller koroid kalınlığı) |
| SFCT..... | Subfoveal choroidal thickness (Subfoveal koroid kalınlığı) |
| PLTT | Prelaminar tissue thickness (Prelaminar doku kalınlığı) |
| MS..... | Multiple skleroz |



GİRİŞ VE AMAÇ

İlk Takayasu hastalığı olgusu 1908 yılında Japon oftalmolog Mikito Takayasu tarafından ‘Santral retinal arterde tuhaf değişikliklerin izlendiği olgu’ olarak tanımlanmıştır (1). Hastalık görme kaybı ile birlikte optik sinir etrafında çember şeklinde anastomoz saptanan ve radial arterinden nabız alınamayan bir olgu ile tanımlanmıştır. Takayasu arteriti aorta, arkus aorta ve arkus aortadan çıkan ana dallar gibi büyük arterlerin etkilenecek daralma ve tıkanmasına yol açabilen idiopatik, kronik, granülomatöz bir vaskülitir. Takayasu arteritinin karotis arterinin kan akımında azalma ve damarlarda tıkanıklık yapması sonucu serebral ve oküler iskemiye neden olabilmektedir. Hastalığın başlangıcında hafif oküler iskemiyle birlikte retinal damarlarda yaygın genişleme ve kapillerlerde mikroanevrizma gelişimi izlenmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle arteriovenöz anastomozlar, kapiller sızıntılar, katarakt, neovasküler glokom, anterior iskemik optik nöropati, oküler iskemik sendrom, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve optik atrofi gibi daha ciddi ve görme kaybına yol açabilecek komplikasyonlar gelişebilmektedir (1-2).

Literatürde Takayasu arteritinin gözdeki bulgularını inceleyen birçok çalışma bildirilmiştir. Bu bulgular arasında sekonder glokom gelişimi bulunmaktadır. Glokom gelişim sebepleri arasında steroid tedavisine bağlı glokom ve oküler iskemik sendroma veya retinopatinin sebep olduğu iskemiye bağlı iris ve ön segment neovaskülarizasyonu sonrasında gelişen neovasküler glokom sebep olarak gösterilmektedir (3-4). Ancak Takayasu arteriti hastalarında, oküler perfüzyon bozukluğunun etiyolojisinde yer aldığı normal göz içi basınç değerleriyle seyreden bir glokom çeşidi olan normotansif glokomun tarandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla romatoloji kliniğinde takipli Takayasu arteriti hastalarında oküler

kompllkasyon oranlarını incelemek ve glokomatöz değişiklikleri ortaya koymak üzere hastalarımıza detaylı bir göz



taraması planladık. Biz bu çalışmamızda Takayasu arteriti hastalarında ve sağlıklı bireylerde Optik Koherens Tomografi görüntüleme yöntemi, 24-2'lik görme alanı ve fundus fotoğraf çekimlerini gerçekleştirdik. Bunlar aracılığıyla retina sinir lifi tabakasının, ganglion hücre kompleksinin, subfoveal ve peripapiller koroid kalınlıklarının, optik sinirin detaylı incelenmesi ve damar kalınlıklarının, görme alanı defektlerinin detaylı incelemesini yaparak hasta ve sağlıklı grubun sonuçlarını kıyasladık.



GENEL BİLGİLER

2.1 TAKAYASU ARTERİTİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.1.1. Tarihçe

Takayasu hastalığı ilk kez 1908 yılında Japon oftalmolog Mikito Takayasu tarafından Japon Oftalmoloji Derneği'nin ulusal kongresinde 'Santral retinal damarlarda tuhaf değişiklikleri olan vaka' olarak sunulmuştur (1). 22 yaşında kadın hasta 8 aydır varolan ve zamanla ilerleme gösteren her iki taraflı görme kaybı yaşadığını fark etmiştir. Zaman zaman gözlerde kızarıklık şikâyeti de olduğunu ve ilaçlarla şikâyetlerinin gerilediğini ifade eder. Başvurusundan 3 ay önce sağ gözde ciddi görme kaybı ve 10 gün sonrasında da sol gözünde görme kaybı yaşaması üzerine Dr.Takayasu'ya başvurur. Hastanın hikâyesinde herhangi bir medikal veya jinekolojik problemi olmayıp göz ön segment muayenesinde özellik saptanmazken, pupillerin middilate olduğu ve ışık refleksinin zayıf olduğu saptanmıştır. Sağ gözde vitreus doğal olarak izlenmiştir ancak fundus muayenesinde retinal damarlarda belirgin anormallikler bulunmaktadır. Retina damarlarının optik diskten 2-3mm uzaklıktan itibaren dallandığı ve bu dalların optik sinir etrafında bir halka oluşturacak şekilde anastomoz yaptığı görülmüştür (Resim2.1b). Bu dairesel anastomozdan radial olarak damarlar çıktığı görülmüştür. Bu çıkan dallar arasında ince olan damarlar kısa mesafede kaybolurken, bazı dalların ise distalde genişleyerek anevrizmal bir görüntü oluşturduğu ve bu anevrizmaların periferik kısımlarının tekrar incelererek karşılıklı anastomoz yaptıkları fark edilmiştir. Bu ikinci anastomoz bölgelerinin kanlanma artışına bağlı yer yer genişlediği veya perifere doğru incelererek seçilemez hale dönüştükleri izlenmiştir. Ayrıca

optik disk etrafındaki damarların vitreus boşluğuna doğru uzandıkları ve
yer yer noktasal retinal hemorajiler geliştiği



saptanmıştır. Bu anormallikler genelde arterleri etkilemekle beraber, arteriovenöz anastomoz sahalarında venöz kanın arterlere doğru aktığı izlenmiştir. Hastanın sol gözünde de sağ göze benzer bulgular izlenmiştir ancak sol gözde daha fazla vasküler oluşumlar ve optik disk çevresinde daha ciddi kanama alanları mevcuttur. Hastanın her iki gözünde görme keskinliği 50 cm'den parmak sayma düzeyindedir. Dr.Takayasu, hastasının tüberküloz hastası gibi görüldüğünü düşünerek gerekli tetkikleri yapar ve tüberküloz ve sfilizi dışlayan sonuçlar elde eder. Hasta tedavi altına alınır ve 3 ay sonra katarakt gelişmesi sebebiyle katarakt cerrahisi uygulanır ancak hastada görme artışı olmamıştır. Taburculuk sonrası vizitleri bırakan hasta, 3 yıl sonra sol gözde retina dekolmanı ve bunun sonucunda gelişen fitizis bulbi kliniği ile tekrar başvurmuştur. Sağ gözde pupilin hala dilate olduğu, lensin emülsifiye olup opaklaştığı ve hafif öne bombeleştiği gözlenmiştir. Bu gözde gelişen bulbar atrofinin de retina dekolmanına bağlı olduğu tahmin edilmiştir. Her iki gözde de ışık hissini kaybetmiş olan hastaya, Dr. Takayasu artık daha başka bir tedavi yapılamayacağını düşünmüş ve hastanın göz tedavisine son verilmiştir (5).

Aynı toplantıda Dr. Yoshiakira Ohnishi benzer fundus bulguları olan bir kadın hasta sunmuştur ve bu hastada bilateral radial nabızları alamadığını belirterek hastalık ile radial arterde nabızsızlık durumu arasındaki ilişkiden ilk defa söz etmiştir. Bundan sonra hastalık 'Takayasu-Ohnishi hastalığı' olarak isimlendirilmiştir. Aynı yıl Dr. Takayasu hastalık ile ilgili ilk orjinal makalesini Journal of the Juzen Medical Society, Kanazawa Medical School dergisinde yayınlamıştır (5).

1921 yılında Dr. Minoru Nakajima bu durumun Dr. Takayasu ve Dr. Ohnishi tarafından yapılan bildirimler ve kendi deneyimlerine dayanarak belli bir hastalığı tanımlaması ve isminin Takayasu hastalığı olmasını önermiştir ve bu durumu tanımlamak üzere belli klinik bulguların birlikteliğini öne sürmüştür (6).

Bu 4 bulgu:

- (i) genç bir kadında her iki gözün etkilenmiş olması;
- (ii) optik disk etrafında arteriovenöz anastomozlar ve retinal damarlarda mikroanevrizmal oluşumlar;
- (iii) kataraktla komplike olmuş görmede azalma;
- (iiii) palpe edilemeyen radial nabız

Hastalığa Takayasu adının önerilmesinden sonra Japon oftalmologlar bu hastalık üzerine dikkat kesilmişlerdir ve konuyla ilgili birçok olgu yayınlanmıştır.

1946'da Frövig bu hastalığın göz bulgularının yanında ekstremitelerde nabızsızlık bulgularına rastlaması ile bu hastalığın 'Aortik ark sendromu' olarak isimlendirilmesinin daha uygun olacağını ileri sürmüştür.

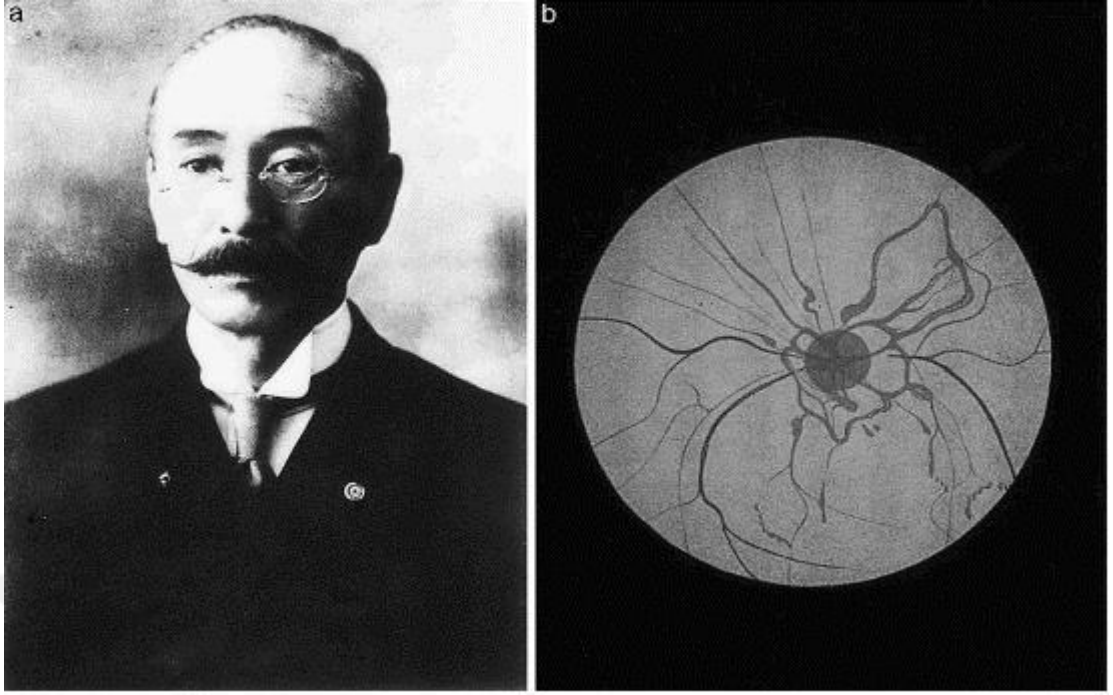
Diğer Japon araştırmacılardan Okamura ve Yui hastalığın arkus aortadaki daralmadan kaynaklandığını ve diğer bulguların da bu nedenle olabileceğini ileri sürerek 'Aortik Ark Arteriostenoz Sendromu' ismini önermişlerdir.

1948'de Tokyo Üniversitesi'nden 2 beyin cerrahı Dr. Kentaro Shimizu ve Keiji Sano fizik muayene bulgularına dayanarak hastalığı 'Nabızsızlık Hastalığı' olarak isimlendirmişlerdir (7). Karotis ve subklavian arter lümenindeki daralma ve tıkanıklığın aort arkı ve dallarındaki inflamasyondan kaynaklandığını ve bunun vücudun üst kısmında iskemiye yol açtığını öne sürmüşlerdir.

Judge ve arkadaşları 1962'de bu hastalığın tarihçesiyle birlikte kendi olgu serilerini de bildirdiği raporunda hastalığı Takayasu arteriti olarak adlandırmış ve bu yayınla birlikte hastalık 'Takayasu Arteriti' ismiyle uluslararası camiada kabul görmüştür (8).

Riehl ve arkadaşları 1965'te hastalığı patolojik ve immunolojik yönden araştırmış ve otoimmün bir hastalık olduğunu ortaya koymuşlardır.

1990 yılında American College of Rheumatology 'Takayasu Arteriti Kriterleri'ni yayınladıktan sonra bu isimlendirme, hastalığın uluslararası resmi ismi halini almıştır. (9)



Resim 2.1. Mikito Takayasu'nun portresi (a) ve Takayasu arteriti vakasına ait kendi fundus çizimi (b).

2.1.2. Takayasu Arteritinin Epidemiyolojisi

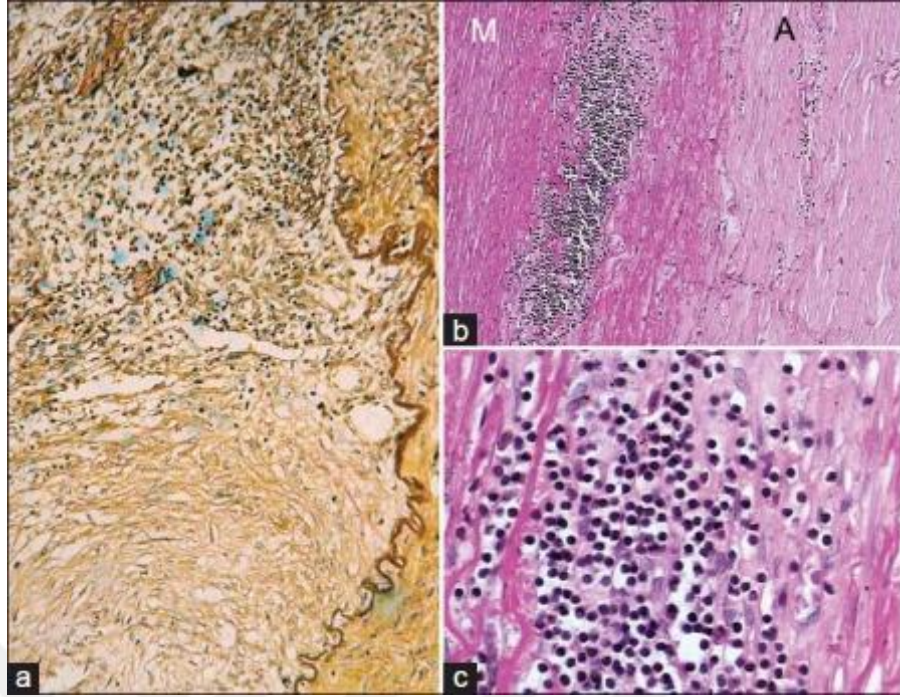
Takayasu arteriti çok nadir rastlanılan bir hastalık olmasından dolayı epidemiyolojik veriler oldukça kısıtlıdır. Bu hastalığın en sık Asyalı genç kadınları etkilediği bilinmektedir ancak hastalık tüm dünyada görülebilmektedir. Japonya'da Takayasu arteriti insidansı milyonda 1-2 iken (10), prevalansın milyonda 40 olduğu bilinmektedir. Son epidemiyolojik çalışmalarda Takayasu hastalığının insidansı Avrupa'da artış göstermektedir ve milyonda 0.4 ile 1.3 arasında değişmektedir (11-16). En yüksek prevalans milyonda 40 ile Japonya iken en düşük prevalansın görüldüğü ülke milyonda 0.9 ile İngiltere'dir. Hastalığın Türkiye'deki insidansına baktığımızda, aynı metodolojiyi kullanarak yapılan iki ayrı çalışmadan Türkiye'nin batısının değerlendirildiği çalışmada milyonda 1.1 iken (17) kuzeybatısının değerlendirildiği çalışmada milyonda 3.4 olarak bulunmuştur (18). Çoğu ülkede Takayasu arteriti %82 – 97 gibi yüksek oranlarda bayanları etkilemektedir (19) ancak Hindistan, İsrail ve Kuveyt gibi bazı ülkelerden bildirilen çalışmalarda ise kadın:erkek oranı 1.6:1'e kadar düşebilmektedir (20, 21, 22). Türkiye'de yapılan son çalışmalarda ise kadın:erkek oranı 12:1 gibi yüksek bir oran göstermektedir (17). Literatürde Takayasu arteriti hastalığı 24 aylık gibi çok erken bir dönemde görülebilsen

de (23), genellikle genç erişkinlerde, hayatlarının 2. veya 3. dekadlarında tanı konulmaktadır. Ishikawa kriterlerine göre 40 yaş altı olmak Takayasu arteriti zorunlu tanı kriteri iken (Tablo 2.1), 1990 American College of Rheumatology sınıflandırmasına göre zorunlu olmayan tanı kriterleri arasında yer almaktadır (24) (Tablo 2.2). Ancak literatürde hastaların %13-17'sinde semptomların 40 yaşından sonra başladığını bildiren seriler mevcuttur (25,26).

2.1.3. Takayasu Arteritinin Patogenezi ve Genetiği

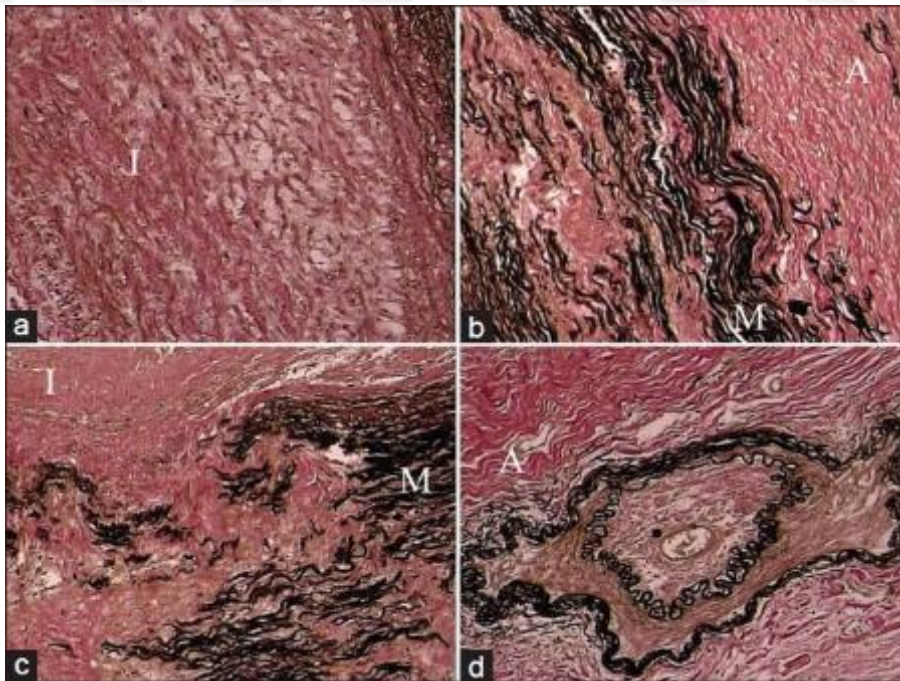
Takayasu arteriti, ağırlıklı olarak aortu, ana kollarını ve pulmoner arterleri etkileyen, belirgin intima fibrozu ve damar daralması ile karakterize kronik ilerleyici bir hastalıktır. Takayasu hastalığı büyük damarların inflamatuvar hasarı ile karakterizedir. Hastalığın erken safhalarında inflamasyon damarların iç tabakalarını etkileyerek monosit ve lenfosit infiltrasyonu ile birlikte granulomatöz inflamasyon izlenir. Hastalığın ileri aşamalarında belirgin inflamasyonun azaldığı, adventisya tabakasında fibrozis ve intima tabakasında düz kas proliferasyonu sonucunda arteriyel stenozun geliştiği görülmektedir (27,28). Takayasu arteritinin patolojisi tam anlamıyla aydınlatılamamış olsa da, bu hastalığın genetik olarak yatkın bireyleri etkileyen kalıcı inflamatuvar yanıtın kaynaklandığı bilinmektedir.

Vaskülit mikroskobik olarak akut inflamatuvar faz, kronik faz ve iyileşmiş fibrotik faz olarak üçe ayrılabilir. Takayasu arteriti bir panarterittir. İnflamasyon vasa vasorum ve medioadventisyel bileşkeden başlar. Medial tabakanın dış üçte birlik kısmı ve adventisya tabakasında ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu (CD4 ve CD8 lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar) izlenir. Dev hücreli granulomatöz reaksiyon ve laminar nekrozis eşlik edebilir (Resim2.2a). Elastik fibrillerin 'elastikofaji' ile fragmentasyonu belirgindir. Hızlı ve şiddetli inflamasyon sonucu düz kas hücre kaybı, medial duvarın zayıflaması, vasküler dilatasyon ve nihayetinde vasküler anevrizma gelişimi izlenebilir (29). İntima tabakasında ise reaktif fibrozis ve çeşitli yapısal madde birikimlerine intimo-medial bileşkede yer alan neovaskülarizasyon bandı eşlik eder. Kronik fazda medial skarlaşma ve vaskularizasyonla birlikte yer yer mononükleer hücrelerin infiltrasyonu izlenir (Resim2.2bve 2.2c). İyileşme fazında ise tüm damar katlarını tutan fibrozis görülür (Resim2.3) (30).



Resim2.2: Takayasu arteritinin aktif ve kronik fazını gösteren kesit.

(a) İnen torasik aortanın incelenen kesitinde medioadventisyal bileşkedeki granulomatöz inflamasyonun interkostal arter yapısını bozduğu izlenmektedir. (b) Kronik fazda damarın media tabakasındaki mononükleer hücre kümelenmesi ve adventisyada (A) ciddi fibrozis görülüyor. (c) Daha büyük büyütmede lenfositler, plazma hücreleri ve histiyositler izlenmektedir.



Resim2.3: İnen torasikaortayı etkileyen Takayasu arteritinin iyileşme fazı.

(a) İntima (I) tabakasında gevşek fibrozelüler kalınlaşma. (b) Medio-intimal bileşkede yer alan elastik lamella ve düz kasların yıkımı ve sonrasında gelişen fibrozis dokusu. (c) Media (M) ve adventisyada (A) fibrozis. (d) Fibrotik adventisyaya ile birlikte damarda görülen endarteritis obliterans.

Makroskobik olarak kronik fazdaki arter incelendiğinde arter lümeninin düzensiz bir şekilde yer yer daraldığı, tam kat fibrozise bağlı damar duvarının kalınlaştığı izlenir (Resim2.4). Damar yapısının zayıfladığı yerlerde anevrizmal oluşumlar da dikkat çeker. Intima, pek çok aortit için ortak bir özellik olan "ağaç kabuğu" görünümüne sahip olabilir.

Takayasu hastalığının etiyojisi tam olarak anlaşılammış olsa da, immunopatolojik analizlerde inflamatuvar lezyonlarda $\gamma\delta$ T hücreleri, $\alpha\beta$ T hücreleri ve NK hücrelerinin yoğunlukta oldukları gösterilmiştir (31). Damar duvarını infiltre eden CD8+ T hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri ve NK hücrelerinin perforin salgılayarak çevre hücrelere hasar verdikleri saptanmıştır. Takayasu arteriti lezyonlarında heat-shock protein 65 (HSP-65) ve Human lökosit antijen (HLA) I ve II 'nin artmış ekspresyon göstermesi, $\gamma\delta$ T hücreleri ve $\alpha\beta$ T hücrelerinin patogenezdeki rolünü kanıtlar niteliktedir (31).

İnfiltrate eden hücrelerindeki T-hücre reseptör $\alpha\beta$ ve $\gamma\delta$ reseptör çeşitliliğinin sınırlı olması bu lezyonlarda antijene spesifik bir T hücre yanıtını düşündürmektedir (32). Ayrıca MHC-I ile ilişkili MICA geninin hastalık ile güçlü genetik ilişkisi olduğu bilinmektedir (33). Bu molekülün $\gamma\delta$ T



Resim2.4: Belirgin adventisyel fibrozis ve damarda kalınlaşma izleniyor.

hücreleri tarafından tanındığı ve stres yanıtı ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında, bu genetik bulgu da patogeneizde T hücrelerinin rolünün önemini göstermektedir.

Hücresele immün yanıt beraberinde yapılan çalışmalar hastalığın immunopatogeneizinde antikor bağımlı otoimmunitenin de önemli rol oynadığını göstermektedir (34). Araştırmaya alınan bir grup hastada yapılan incelemede immün komplekslerin serumda ve Fc-reseptör komplekslerinde artmış olduğu görülmüştür (35). Hastaların periferik kanından alınan incelemelerde B lenfositlerin anti-endotelyal hücre, anti-kardiolipin, anti-b2 glikoprotein-1, anti-annexin 5 antikorlarının üretimini arttığı tespit edilmiştir (36).

Takayasu arteritinin aynı zamanda Mycobacterium 65-kD heat şok protein (mHSP65)'e karşı artmış immün cevapla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (37). Mycobacterium tuberculosis de hastalığın patogeneizinde suçlanan faktörler arasındadır. Yapılan bir çalışmada bildirilen hastalara ait ortak tüberküloz geçmişi ve benzer Takayasu hastalık bulguları etiolojide Mycobacterium tuberculosis'i akla getirmiştir ancak literatürde çoğu hastanın hikâyesinde tüberküloz geçmişi bulunmamaktadır (38).

Takayasu hastalığının genetik temeli tam olarak anlaşılammıştır ancak birtakım genetik predispozan faktörler hastalığın etiolojisi ve hastalığa yönelik potansiyel tedavi seçeneklerini anlamaya yönelik bize fikir verebilir. Takayasu hastalığı ile en güçlü birliktelik gösteren genin HLA-B52 olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (39,40). Human lökosit antijen (HLA) genleri oldukça polimorfizm gösteren, allellerinde etnik ve coğrafik farklılıkların izlenebildiği, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara genetik yatkınlığa sebep olan gen grubunu oluşturmaktadır. HLA B51 ve HLA B52 genleri antijen bağlanma bölgesinde sadece 2 aminoasit farklılığı içeren HLA B grubunun iki farklı allelidir (41). HLA B51 alleli ile Takayasu arteritinin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunsada (42), geniş çaplı yapılan çalışmalarda HLA B51 geni belirti ve klinik bulguları tamamen farklı bir hastalık olan Behçet hastalığına yatkınlığa sebebiyet verirken, Takayasu arteritinin HLA B52 ile kuvvetli ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). Aynı çalışmada bu genotip varlığının erken başlangıç ve daha kötü hastalık gidişatıyla ilgili olduğu tespit edilmiştir.

Saruhan-Direskeneli ve ark.tarafından yapılan çalışmada ayrıca HLA lokusunda HLA-B/MICA ile HLDQB1/HLA-DRB1 genleri, 1. Kromozom üzerinde FCGR 2A ile FCGR3A bölgesi ve IL-12B geninin Takayasu arteriti ile bağlantısı gözlenmiştir (33). Tera ve ark. tarafından yapılan diğer GWAS çalışmasında da 5. kromozomda IL12B ve 17 kromozomda MLX bölgesi hastalıkla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu araştırmada ve ayrıca her iki GWAS çalışmasında hastalıkla ilişkisi izlenen IL12B geninin, HLA-52 ile hastalık şiddeti üzerinde sinerjistik etki gösterdiği saptanmıştır (43). IL12B lokusu IL-12 ve IL-23 reseptörlerinin yapısını oluşturan p40 alt ünitesini kodlamaktadır. Bu alt ünite Th-1 T hücrelerinin farklılaşmasını uyaran IL-12 sitokin yanıtında önemli olmakla birlikte, Th-17 hücrelerinin farklılaşmalarının ardından çoğalabilmeleri ve aktive olmaları için gerekli olan IL-23 uyarısının iletiminde de görevlidir (44). Bu nedenle yukarıda belirtilen immünolojik bulgularla paralel şekilde mevcut genetik bulgular da T hücrelerinin Takayasu arteriti patogenezinde rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Takayasu arteriti hastalarının kanlarında damar endoteline karşı otoantikör düzeylerinin ve dolaşımdaki B hücrelerinin aktif hastalarda daha yüksek olarak bulunmuş olması, bu hastalığın patogenezinde B hücrelerinin ve salgıladıkları otoantikörlerin da rolü olduğunu düşündürmektedir (45).

2.1.4. Takayasu Arteritinde Klinik Bulgular

Tanı konulduğunda % 10-20'si asemptomatik olmakla birlikte muayene sırasında karakteristik vasküler bulgularla birlikte insidental olarak tanısı konulmaktadır. Geri kalan %80-90 hastada ise vasküler veya sistemik semptomtespit edilir. Sistemik semptomlar genellikle hastalığın başlangıç evresinde görülür. En sık karşılaşılan semptomlar yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, düşük dereceli ateş, gece terlemeleri, kas ve eklem ağrılarıdır. Bu semptomların ortaya çıkmasında öncelikle IL-6 olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinlerin büyük rolü vardır. Bu semptomlar sinsi bir şekilde başlar ve çoğunlukla gözden kaçmaktadır. Arteriyel lezyonlar ilerledikçe Takayasu arteritine hasbelirtiler ortaya çıkmaya başlar. Bu belirtiler, aort damarının proksimal ve distal dallarının etkilenmesiyle birlikte daralması ve/veya oklüzyonu sonucu ortaya çıkar. Aktif inflamasyon varlığında damarlar üzerinde hassasiyet ve ağrı görülebilir. Arkus aorta ve dallarının

sık tutulumusunuçüne, boyun, kol, sırt, omuz gibi vücudun üst bölgelerinde ağrı ve his kaybı sıklıkla karşılaşılan semptomlardır. Çoğu hasta kollarda vasküler yetersizlik belirtilerine sahiptir ve güçsüzlük ve yorgunluktan şikayetçi olurlar. %95 olguda radial ve ulnar arter pulsasyonlarının alınmaması, karotis pulsasyonlarının azalması ya da kaybolması izlenebilir. Bu nedenle bu hastalık 'Nabızsızlık Hastalığı' olarak da isimlendirilmiştir. Hastaların çoğunda sağ ve sol kol arasındaki tansiyon farkı 10 mmHg'dan fazladır. Bununla birlikte kol ve bacaklarda soğukluk ve intermittan kladykasyoortaya çıkabilir. Karotis ile vertebro baziller sistemin tutulumu sonucu geçici iskemik atak, baş dönmesi, baş ağrısı, bayılma, inme ve görsel şikayetler gelişebilmektedir. %14 hastada internal karotid arter tutulumu sonucu santral retinal arterin hipoperfüzyonuna bağlı olarak retinal belirtiler görülebilir. Hastaların %50-86'sında pulmoner arter tutulumu görülebilir ve nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi ve pulmoner hipertansiyon ile nadiren karşıımıza gelebilir. Hastaların %25'inde ise koroner arterler tutulum gösterebilir. Aort kökü dilatasyonu sonucu aort kapak yetmezliği %5-55 hastada gelişebilir. Nadiren mitral kapak yetmezliği, kardiyomyopati ve miyokardit tabloları gelişebilir. Aort yetmezliği, hipertansiyon veya dilate kardiyomyopati sonucu kalp yetmezliği gelişebilir. Mezenterik arterin tutulumu nadir olmamasına karşın bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler daha az karşıımıza çıkar. Renal arterin stenozu sonucu renovasküler hipertansiyon gelişebilmektedir. Damar tutulum bölgesine bağlı olarak %33-83 hastada hipertansiyon görülür. %3-28 hastada cilt lezyonları geliştiği görülmüştür. En sık karşılaşılan cilt lezyonları; iskemik ülserasyonlar, pyoderma gangrenozum, eritema nodozum ve nadiren gangren olarak sıralanabilir.

Eskiden daha sık görülen tüm bu komplikasyonlar tanı ve tedavideki gelişmeler sayesinde büyük ölçüde azalma göstermektedir (47).

Takayasu hastalığından etkilenen arterlerin farklı coğrafyalarda ortak yerleşim gösterdiğini gösteren bir çalışmada Japon hastalarda arkus aorta tutulumu daha sık olurken, Hindistan ve doğu Asyalı hasta grubunda tutulumun torakoabdominal ve renal arterlerde daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir (46).

2.1.5. Takayasu Arteritinde Görüntüleme Yöntemleri

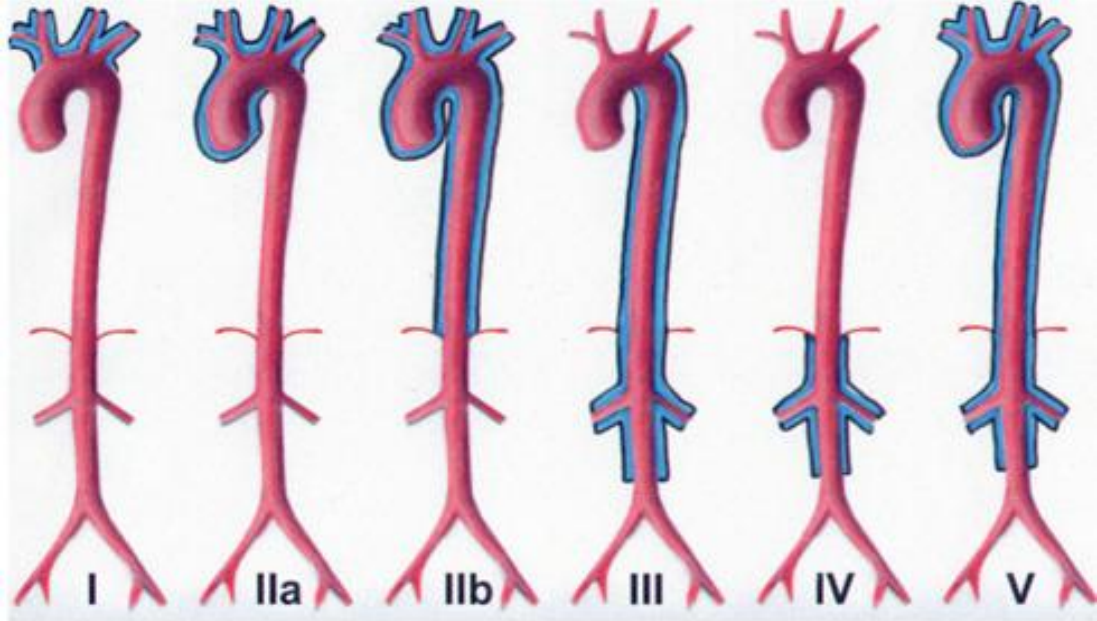
1990 ACR Tanı Kriterleri'nde konvansiyonel anjiyografi bulunsa da görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte Takayasu arteriti tanısında Doppler USG, BT anjiyografi ve MR anjiyografi kullanıma girmiştir. Yeni görüntüleme yöntemleriyle beraber hem damar duvarındaki yapısal değişiklikler değerlendirilebilmekte hem de aktif inflamasyon süreci hakkında değerli bilgiler elde edilmektedir. Geçmişte konvansiyonel anjiyografi Takayasu arteriti tanısını koymada altın standart olarak kabul edilirken günümüzde invazif olmayan diğer görüntüleme yöntemlerikonvansiyonel anjiyografinin yerini alma aşamasındadır.

2.1.5.1. Konvansiyonel Anjiyografi

Perkütan yolla yapılan intravasküler radyografik anjiyografi görüntülerinin yüksek kalitede olması, aort basıncını ölçebilmesi ve koroner arterlerin de görüntülenmesini yapabilmesinedeniyle Takayasu arteriti tanısında altın standard görüntüleme yöntemi olarak görülmüştür. Bununla birlikte birçok dezavantajı barındırmaktadır: İnvaziv bir yöntem olması, kontrast madde ve radyasyon maruziyeti bulunması. Bu faktörler hastalık aktivitesininizlemindekisıtlayıcı olmaktadır. Yalnızca lüminal anatomik yapıyıansıtması sebebiyle de erken hastalık sürecinde lüminal anatomi normal olarak izlenir ve bu da tanıyı geciktirir (48). Görüntülemelerde patolojik oluşumlar sıklıkla aortanın ana dallarının başlangıç bölgelerinde izlenir. Arterlerdeki bölgesel daralma ve düzensizlik anjiyografide ilksaptanan lezyonlardır ve bunlar kısmi oklüzyon, total oklüzyon ve anevrizmal oluşumlar şeklinde görülebilir. Anjiyografide görülen karakteristik lezyonlar atlayıcı tutulumlar şeklinde görülür.

Damar tutulum lokalizasyonu baz alınarak 1997'de Uluslararası Takayasu Konferansı'nda 5 gruptan oluşan anjiyografik sınıflama yapılmıştır (21). Bu sisteme göre Tip I tutulumda sadece arkus aorta dalları tutulmaktadır; Tip IIa tutulumda çıkan aorta, arkus aorta ve dalları etkilenmektedir; Tip IIb'de tip IIa'da tutulan damarlara ilave olarak torasik inen aorta tutulur; Tip III tutulumda torasik inen aorta, abdominal aorta ve/veya renal arter tutulumu izlenir; Tip IV tutulumda sadece abdominal arterler ve/veya renal arterler etkilenir; Tip V tutulumda ise Tip IIa ve Tip IV tutulumlarındaki bölgelerin beraber etkilendiği görülür (Şekil 2.1). Koroner arterler ve

pulmoner arterlerde tutulum mevcutsa sırasıyla C (ω) ve P (ω) olarak eklenir. En fazla karşılaşılan tutulum şekli; diyaframın üstünde ve altında aorta ve dallarının yaygın tutulumudur (Tip V). En sık tutulum gösteren damar subklavyen arterdir. Sol subklavyen arter, sağ subklavyen artere göre daha fazla tutulum gösterir. Sonraki etkilenmeler sırasıyla aorta, ana karotid arter, renal arter ve aortanın diğer büyük dalları şeklindedir (21).



Şekil 2.1: Hastalığın anjiyografik özelliklerine göre sınıflaması.

| Tip | Tutulum Yeri |
|-------------|--|
| I | Aortik arkus dalları |
| IIa | Çıkan aorta, aortik arkus ve dalları |
| IIb | Çıkan aorta, aortik arkus ve dalları, inen torasik aorta (çölyak arter üstü) |
| III | Torasik inen aorta, abdominal aorta ve/veya renal arterler (ana arterler çıkışı, femoral artere dek) |
| IV | Abdominal aorta ve/veya renal arterler (çölyak arter altı) |
| V | Tüm aorta (çıkan + inen) (Tip IIb + IV) |
| C (ω), P(ω) | Koroner arter, pulmoner arter |

2.1.5.2. Doppler Ultrasonografi

Doppler Ultrasonografi; damar anatomisini, lüminal değişiklikleri ve anjiyografinin tespit edemediği damarlardaki erken dönem yapısal değişimleri gösterebilmesiyle oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir. Görüntülemeleri akım-hız parametreleriyle ile bütünleştirir. Bu yöntem ucuz olması, radyasyon riskinin olmaması ve kolay ulaşılabilir olması sebebiyle avantajlı bir görüntüleme yöntemidir. Lümen-intima ve

media-adventisya arasında kalankısım intima-media kompleksi (IMK) olarak adlandırılır. IMK'daki yaygın genişleme varlığı inflamasyon, ödem ve artmış damarlanmayı belirtir. Takayasu arteriti hastalarında IMK kalınlaşması tespit edilmiştir (49). IMK kalınlaşması hastalığın ilk dönemlerindeki lezyon bulgusudur (50). Takayasu arteritinde tipik USG bulgusu arteriyel duvardaki homojen ve uzunlamasına konsantrik kalınlaşmadır. Bu bulgu 'makaron bulgusu' olarak adlandırılmıştır (49). Aynı zamandilatasyon ve tıkanıklık bulguları da izlenir. Tedavi etkinliğinin araştırılmasında da önemli bir yere sahiptir. Arter damar kalınlığındaki azalma tedavi yanıtını gösteren önemli bir bulgudur. USG'nin dezavantajları ise sonuçların yapan kişiye bağlı olması ve anatomik yerleşim nedeniyle bazı ana damarların görüntülemelerinde yaşanan zorluklar olarak sıralanabilir.

Takayasu arteritinde hastalık aktivitesinin takibinde kullanılmak üzere renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak değerlendirme yapılan CDUS-K (Color Doppler ultrasonography - Kolkata) adı verilen yeni bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi ile yapılan değerlendirmeler, CDUS-K skorunun mevcut ITAS-2010 skorlaması ile iyi korelasyon gösterdiği görülmüştür (51).

Doppler ultrasonografi ile ayrıca orbital dolaşıma ait hemodinamikleri ve anormalliklerini gösteren değerli bulgular elde edilebilmektedir. Escano ve ark.yaptıkları çalışmada oküler iskemik sendromunun izlendiği Takayasu arteriti hastalarında Doppler USG ile oftalmik arter akım ve pulsatil indekslerini hesaplamış ve Doppler USG'nin hastalığın oküler kan akımı üzerindeki etkisini gösteren değerli bilgiler verdiğini göstermişlerdir (52). Esen ve ark.ise Takayasu hastalarının Doppler USG görüntülemelerinde oftalmik arter ve santral retinal arterde Rezistivite İndeksi (RI)'nin arttığını ve orbital kan akımında subklinik azalma geliştiğini göstermişlerdir (53).

2.1.5.3.Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

Konvansiyonel anjiyografide luminal değişikliklerin saptanamadığı evrelerde aort ve büyük damarların duvar ve lümen yapısındaki değişiklikleri saptamada başarılı bir görüntüleme yöntemidir (54). Ancak ince damar görüntülemesi yetersizdir. İyonize radyasyona maruz kalmak ve kontrast maddeye maruz kalmak dezavantajlarıdır.BTA ile arteriyel duvardaki

lezyonlar görüntülenir ve ateroskleroz ile ayırıcı tanısı yapılabilir. BTA ile hastalık aktivite indeksine tedaviye yanıtı göstermedeki rolü tartışmalı bir konudur (55).

2.1.5.4. Manyetik Rezonans Anjiyografi

Damar lümenindeki değişiklikleri, duvar kalınlaşmasını ve anevrizmal oluşumları göstermede oldukça başarılıdır. Invaziv olmaması, iyonize radyasyon maruziyeti ve kontrast madde maruziyeti bulunmaması en önemli avantajlarıdır. Takayasu arteritinin erken döneminde damarsal değişiklikleri göstererek hastalığın erken saptanmasındaki rolü de büyüktür. Hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın araştırılmasında değerli bir görüntüleme yöntemidir. Pahalı bir görüntüleme yöntemi olması, cihaz mevcudiyet kısıtlılığı ve metalik eşya bulundurulmaması gerekliliği dezavantajlarıdır.

2.1.5.5. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PET/BT, metabolik aktivitesi artmış bölgeleri tespit eden bir görüntüleme yöntemi ve genellikle onkolojik hastalıklarda yaygın kullanımı bulunmasına karşın inflamasyonu göstermedeki etkinliğiyle birlikte kullanımı artmıştır. Takayasu arteritinde PET-BT'nin kullanımına yönelik bir çalışmada PET-BT'nin %92 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 pozitif prediktif ve %85 negatif prediktif değeri taşıdığı tespit edilmiştir (56). Radyasyon maruziyeti, pahalılığı, mevcudiyet kısıtlılığı ve küçük damarlardaki yetersizliği dezavantajları içerisinde sayılmaktadır.

2.1.6. Takayasu Arteriti Tanı ve Sınıflama Kriterleri

1988 yılında Ishikawa tarafından ilk Takayasu arteriti tanı kriterleri oluşturulmuştur (57) (Tablo 2.1). Ishikawa'nın oluşturduğu bu kriterler;belirti ve bulguların başlangıç yaşı, hastalığın kliniği, laboratuvar ve anjiyografik özelliklerine göre oluşturulmuştur. Ishikawa'ya göre Takayasu arteriti tanısında belirlenen karakteristik semptom ve bulgular; kollarda nabız ve tansiyon farkı olması, nabızsızlık, kan basıncının ölçülememesi, ekstremitelerde halsizlik ve ağrı varlığı, sebebi bilinmeyen ateş veya eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) yüksekliği, boyunda ağrı, geçici görme kaybı veya görmede bulanıklık, baş dönmesi, nefes darlığı,

çarpıntı, hipertansiyon veya aort regürjitasyon mevcudiyeti ve bu belirti ve bulguların 1 aydan daha fazlasürmesidir. Bu kriterlerden 9 minör ve 2 majör kriterin varlığı tanı koydurucudur. Ishikawa tanıkriterleri %84 sensitiviteye sahiptir (58).

Tablo 2.1: Ishikawa tanı kriterleri.

| Kriter | Tanım |
|--|---|
| Mecburi kriter | |
| ≤ 40 yaş | Tanı anında veya 1 ay süren karakteristik semptom ve bulguların başlangıcı anında yaşın ≤ 40 olması |
| 2 majör kriter | |
| 1. Sol orta subklavyen ater lezyonu | En ciddi stenoz ya da oklüzyonun orta kısımda olması |
| 2. Sağ orta subklavyen arter lezyonu | En ciddi stenoz ya da oklüzyonun orta kısımda olması |
| 9 minör kriter | |
| 1. ESH yüksekliği | Tanı anında açıklanamayan ESH ≥20 mm/saat |
| 2. Karotid arterde hassasiyet | Palpasyonla bilateral veya unilateral hassasiyet |
| 3. Hipertansiyon | Brakiyel arterde kan basıncının ≥140/90 mmHg veya popliteal arterde ≥160/90 mmHg olması |
| 4. Aort regürjistasyonu veya annüloaortik ektazi | Oskültasyon veya doppler ekokardiyografi veya anjiyografi ile fark edilmesi |
| 5. Pulmoner arter lezyonu | Lober veya segmental arter oklüzyonu veya daralma,dilatasyon veya anevrizma, lüminal düzensizlik olması |
| 6. Sol orta ana karotid arter lezyonu | En ciddi darlık ya da oklüzyonun orta kısımda olması |
| 7. Distal brakiyosefalik trunkus lezyonu | En ciddi darlık ya da oklüzyonun distal 1/3'te olması |
| 8. İnen torasik aorta lezyonu | Daralma,dilatasyon veya anevrizma, lüminal düzensizlik olması |
| 9. Abdominal aorta lezyonu | Daralma,dilatasyon veya anevrizma, lüminal düzensizlik olması Aortailiak bölgede lezyon olmaması |

1990 yılında ise *American College of Rheumatology (ACR)* tarafından 6 kriterden oluşan Takayasu arteriti tanı kriterleri oluşturuldu (Tablo 2.2). Bu kriterlerden 3 veya daha fazlasının bulunması Takayasu arteriti için tanı koydurucudur (24). 1990 ACR tanı kriterleri % 90.5 duyarlılığa ve % 97.8 özgüllüğe sahiptir (24).

Tablo 2.2: 1990 ACR Takayasu Arteriti sınıflama kriterleri.

| Kriter | Tanım |
|---|--|
| Hastalık başlangıcında 40 yaşından küçük olmak | Takayasu arteriti ile ilgili semptom veya bulguların 40 yaşından önce gelişmesi |
| Ekstremitelerde klaudikasyon | Özellikle üst ekstremiteler olmak üzere, en az bir ekstremitede kullanım esnasında kaslarda yorgunluk veya rahatsızlık hissi gelişmesi ve kötüleşmesi |
| Brakial arter nabzında azalma | Bir veya her iki brakial arter nabzında azalma |
| 10mmHg üzerinde KB farklılığı | Kollar arasında sistolik kan basıncında 10mmHg veya üzerinde farklılık olması |
| Subklavian arterler veya aorta üzerindeki üfürüm | Bir veya her iki subklavian arter üzerinde veya aorta üzerinde oskültasyon ile üfürüm duyulması |
| Arteriografi anormallikleri | Arteriografide aortanın tamamını, ana dallarını, üst veya alt ekstremitelerdeki büyük damarları etkileyen (ateroskleroz, fibröz displazi veya benzer nedenlerden kaynaklanmayan) daralma veya tıkanıklık; bu değişiklikler sıklıkla fokal ve segmentaldir. |

KB: Kan basıncı (sistolik, her iki ekstremitte arasındaki fark)

Bu sınıflamada Takayasu arteriti tanısı alınması için hastada yukarıda tanımlanan 6 kriterden en az 3 tanesinin bulunması gerekmektedir.

Ishikawa tanı kriterleri ve 1990 ACR Sınıflama kriterleri ile ilgili bazı eksiklikler mevcuttur. Bunlardan biri hastalık başlangıcının 40 yaşından küçük olması gerekliliği; bir diğeri ise 1990 ACR kriterlerinin oluşturulması için kullanılan kontrol grubunun küçük damar vaskülitli olan hastaları içerip aterosklerotik hastalığı olan ve konjenital aort hastalığı olan hastaları içermemesinden dolayı klinik kullanımının sınırlı olmasıdır. Sharma ve ark.tarafından 1995 yılında Modifiye Ishikawa Kriterleri oluşturulmuştur (59). Bu kriterlere göre Takayasu arteriti tanısı için 2 majör veya 1 majör ve 2 minör ya da 4 minör kriterin varlığı gerekmektedir. Modifiye Ishikawa

Takayasu arteriti tanı kriterleri % 92.5 duyarlılık ve % 95 özgüllük göstermektedir (59,60) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Modifiye Ishikawa Takayasu Arteriti tanı kriterleri.

Kriter

3 majör kriter

1. Sol orta subklavyen arter lezyonu
 2. Sağ orta subklavyen arter lezyonu
 3. En az 1 ay süren karakteristik semptom ve bulgular (eklem klaudikasyonu, ekstremitelerde nabızsızlık ya da nabız farkı, alınamayan veya belirgin farklılık gösteren kan basıncı, ateş, boyun ağrısı, geçici amorozis, görmede bulanıklaşma, senkop, dispne, çarpıntı)
-

10 minör kriter

1. ESH yüksekliği
 2. Karotid arterde hassasiyet
 3. Hipertansiyon
 4. Aort regürjitasyonu veya annüloaortik ektazi
 5. Pulmoner arter lezyonu
 6. Sol orta ana karotid arter lezyonu
 7. Distal brakioyosefalik trunkus lezyonu
 8. İnen torasik aorta lezyonu
 9. Abdominal aorta lezyonu
 10. Koroner arter lezyonu
-

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

2.1.7. Takayasu Arteritinde Hastalık Aktivitesi İndeksleri

Hastalık süresince görülebilen sistemik bulguların vaskülitlere özgü olmaması ve hastalığın yavaş seyirli olması nedeniyle Takayasu arteritinde hastalık aktivitesini belirlemek oldukça zordur. Ayrıca hastaların yarısında akut faz reaktanların artışının hastalığın klinik gidişatıyla korelasyon göstermediği izlenmiştir (61). Küçük ve orta boy damarları etkileyen vaskülitik hastalıkların aksine, Takayasu arteritinin tanı ve hastalık aktivitesine yönelik histolojik inceleme imkânı da nadiren bulunabilmektedir.

Görüntüleme yöntemleri ise hastalığın aktivasyonu hakkında değerli bilgiler vermektedir ancak aktivite ve progresyon hakkında yorum yapabilmek için

hastaya ait hastalık öncesi veya erken evre görüntü kayıtlarının elimizde olması gereklidir. Ayrıca maliyet, teknolojik zorluklar ve kontrast madde ve radyasyona bağlı yan etkiler düşünüldüğünde hastalığın aktivite takibinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımı sınırlıdır. Bu nedenlerden dolayı Takayasu arteriti hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere DEI. Tak (Disease Extent Index - Takayasu) adlı bir hastalık aktivitesi indeksi geliştirilmiştir (61). Bu indekste görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duymadan sadece klinik bulgulara dayanarak hastalık aktivitesi hakkında değerlendirme yapılabilmektedir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı olan bir diğer indeks ise Hindistan'da geliştirilmiş olan Indian Takayasu Activity Score (ITAS)'tır (Şekil 2.2). Yapılan çalışmalarda, ITAS skorlama sisteminin tedavi yanıtını göstermede ve alevlenmeleri yakalayabilmede başarılı olduğu gösterilmiştir (62).

2.1.8. Takayasu Arteriti Tedavisi

Takayasu arteriti, medikal tedavi ve cerrahi/endovasküler girişimsel işlemler olarak iki farklı şekilde tedavi edilir. Medikal tedavi ile hastalık aktivitesinde gerileme ve remisyon indüksiyonu amaçlanır. Kronik dönemde komplikasyonların önüne geçmek ve rekanalizasyonun sağlanmasına yönelik ise cerrahi ve/veya endovasküler girişimsel işlemler uygulanması gerekebilir.

2.1.8.1. Medikal Tedavi

Takayasu arteritinin tedavisinde steroidler, immünosupresif ajanlar ve biyolojik ilaçlar yarar sağlamaktadır. Takayasu arteriti tedavisinde ana basamak kortikosteroid tedavisidir. Bu tedavi ile inflamatuvar belirtilerde gerileme, ESH'de azalma ve %60 hastada remisyon elde edilebilmektedir (63). Steroid tedavisinin yan etkilerinden kaçınmak amacıyla tedavi dozu olabildiğince az tutulmalı, tedavinin yetersiz kaldığı aşamalarda hastalık metotreksat, azatiopirin, siklosporin, siklofosfamid, tocilizumab, takrolimus ve leflunomid gibi immünosupresif ilaçlar ile kontrol altına alınmaya çalışılır. Standart immünosupresif tedaviye yanıtı yeterli olmayan hastalarda tümör nekrosis faktör- α bloker ilaçların yarar sağladığı bildirilmiştir (44).

2.1.8.2. Cerrahi / Endovasküler Girişimsel İşlemler

Takayasu arteritinin kronik döneminde tutulum gösteren organlarda cerrahi veya endovasküler yöntemle rekanalizasyon sağlanması amacıyla endovasküler yöntemler; stent yerleştirme/stent greft yerleştirme yöntemleri ve balon anjiyoplasti olarak sıralanabilir. Bütün girişimsel işlemler damar duvarındaki inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra planlanmalıdır. Bu işlemlerin başarısı etkilenen arterin lokalizasyonuna, uzunluğuna ve hastalığın evresine göre değişkenlik gösterir. Cerrahi işlemler Takayasu arteritine bağlı komplikasyonları azaltarak beklenen yaşam süresini uzatır (64,65).

2.1.9. Takayasu Arteritinde Göz Bulguları

Takayasu hastalığı, Dr.Takayasu'nun görme kaybıyla gelen hastasının fundus muayenesinde çelenk benzeri anastomozları görmesiyle ilk defa tanımlanmıştır. Göz bulgularıyla tanımlanan bu hastalığın göz bulgularının prevalansı yapılan çalışmalarda %8.1 ile %68 arasında değişebilmektedir (66-69). Göz bulgularını genel olarak hastalık-ilişkili ve tedavi-ilişkili olarak iki gruba ayırabiliriz. Hastalık-ilişkili oküler bulgular Takayasu retinopatisi, Hipertansif retinopati ve mikst tip retinopati olarak ele alınabilir (70). Hastalığın büyük damarlardaki otoimmün granulomatöz inflamasyonu sonucu etkilenen artere göre bulguları da değişmektedir. Karotislerde daralma veya tıkanıklık sonucu serebral ve oküler iskemi oluşmaktadır. Oküler hipoperfüzyon varlığı hastalarda Takayasu retinopatisi bulgularına yol açmaktadır. Hafif iskemi varlığında retinal damarlarda yaygın vasodilatasyon ve kapiller mikroanevrizmalar görülmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte arteriovenöz anastomozlar, kapiller sızıntılar olmakta, ilerleyen iskemi sonucunda da görmeyi tehdit eden katarakt, neovasküler glokom, vitre içi hemoraji, retina dekolmanı ve optik atrofi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar iskeminin tetiklediği neovasküler oluşumlar sonucu ortaya çıkmaktadır.

Uyama ve Asayama'nın oluşturduğu sınıflandırma, Takayasu retinopatisinin evrelendirilmesinde genel kabul görmüştür (71)(Tablo 2.4). Bu sınıflandırmaya göre:

Evre 1 Takayasu Retinopatisi: Venlerde dilatasyon (Resim2.5a)

Evre 2 Takayasu Retinopatisi: Mikroanevrizma varlığı (Resim2.5b)

Evre 3 Takayasu Retinopatisi: Arteriovenöz anastomoz varlığı (Resim2.6a,2.6b)

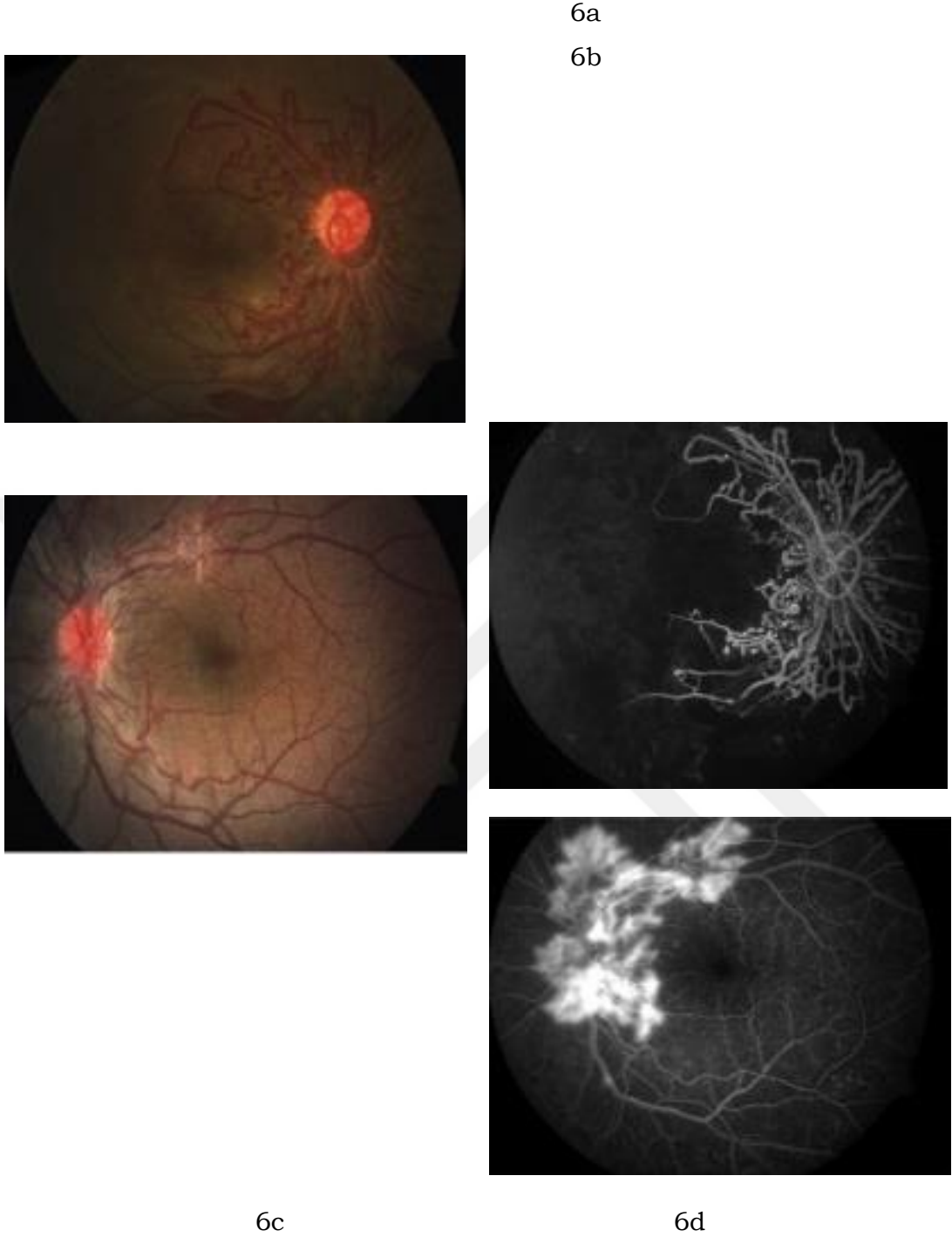
Evre 4 Takayasu Retinopatisi: Proliferatif retinopati, vitre içi hemoraji gibi iskemik komplikasyonlar (Resim2.6c,2.6d)



5a

5b

- Resim2.5:** a) Fundus görüntülemesinde venöz dilatasyon ve arterlerde bölgesel incelme görülmektedir (Evre 1 Takayasu Retinopatisi)
b) Fundus fluorescein anjiyografide mikroanevrizmal oluşumlar dikkat çekmektedir (Evre 2 Takayasu Retinopatisi).



Resim 2.6: a,b) Fundus fotoğrafı ve fundus fluoresceinanjyografi görüntülemelerinde çelenk tarzında arteriovenöz anastomozlar görülmektedir (Evre 3 Takayasu Retinopatisi). c,d) Fundus fotoğrafı ve fundus fluoresceinanjyografi görüntülemelerinde retinal neovaskülarizasyon ve sızıntı alanları görülmektedir (Evre 4 Takayasu Retinopatisi).

Karotislerin ve arkus aortanın hastalıktan etkilenmesi sonucu hipoperfüzyon bulguları izlenirken, bu damarların etkilenmediği, inen aorta ya da renal arterin etkilendiği hasta grubunda hipertansif retinopati

bulguları izlenmektedir (66). Bu hastalarda hipertansiyona bağlı retina değişikliklerinin değerlendirilmesinde Keith-Wagener-Barker evrelemesi gibi daha önce tanımlanmış hipertansif retinopati evrelemeleri kullanılmaktadır (72). Mikst tip retinopatide ise oküler hipoperfüzyon ve hipertansif retinopati bulguları bir aradadır.



Tablo 2.4: Uyama ve Asayama Takayasu Retinopatisinin sınıflandırılması

| | | |
|---------------|---------------------------------|--|
| Evre 1 | Retinal damarlarda dilatasyon | Retinal venlerde dilatasyon çap değişiklikleri ve koyu renklenme izlenir. Venlerin küçük dalları dilate olur ve periferde belirgin olarak seçilirler. |
| Evre 2 | Kapiller mikroanevrizma oluşumu | Dilate olan ven dallarının uçlarında üzüm salkımı gibi mikroanevrizmalar görülür. Retinal venlerde eritrositler yavaş hareket ederler ve rulo oluşturabilirler. Bazen retinal hemorajiler ve cotton-wool spotlar bu bulgulara eşlik edebilir. |
| Evre 3 | Arteriyovenöz anastomoz oluşumu | Retinal damarlarda anastomoz ve neovaskülarizasyon özellikle optik disk etrafında belirgindir. Bulbar konjonktiva damarları belirginleşir. |
| Evre 4 | Diğer oküler komplikasyonlar | Midriazis, iris atrofisi, rubeosis iridis, katarakt, proliferatif retinopati ve sekonder retina dekolmanı gibi komplikasyonlar izlenebilir. |

Tablo 2.5: Keith-Wagener-Barker Hipertansif Retinopati sınıflaması.

| | |
|---------------|--|
| Evre 1 | Retinal arteriyollerde hafif veya orta daralma, arteriyovenöz oran 1:2 üzerindedir |
| Evre 2 | Retinal arteriyollerde orta veya ciddi daralma ile arteriyovenöz oranın 1:2 altına düşmesi veya arteriyovenöz bası |
| Evre 3 | Yumuşak eksüdalar veya alev şeklinde hemorajiler |
| Evre 4 | Bilateral optik sinir ödemi |

Göz ve diğer orbital yapıların kronik iskemisi sonucu oküler iskemik sendrom (OİS) gelişebilmektedir (73). Ön kamara reaksiyonu, ışığa zayıf yanıt veren middilate pupil, iris atrofisi, iriste ve açıda neovaskülarizasyon, katarakt, midperiferal retinal hemorajiler, mikroanevrizmalar, retinal arteriyel daralmalar, maküler ödem ve retinal neovaskülarizasyonlar OİS sonucu gelişebilen bulgulardır.

Takayasu retinopatili, hipertansif retinopatili ve retinopatisi olmayan Takayasu hastalarının göz tansiyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; göz içi basınçları sırasıyla 9.3 ± 3.6 mmHg, 14.4 ± 4.1 mmHg ve 14.2 ± 2.6 mmHg olarak tespit edilmiştir (69). Bu çalışmayla birlikte oküler hipoperfüzyona bağlı göz tansiyonunda düşüş görülebileceği gösterilmiştir.

Santral retinal arter okluzyonu ve iskemik optik nöropati de Takayasu arteritinin neovasküler olmayan komplikasyonları arasındadır (74-77). Anterior üveit, Vogt-Koyanagi Harada sendromu, keratosklerit, anterior sklerit ve posterior sklerit de hastalığın inflamatuvar komplikasyonları

arasında bulunmaktadır (78-84). Yamasaki ve ark.ise Takayasu arteriti ile birlikte olabilecek otoimmün hastalıkları; otoimmün hemolitik anemi, Sjögren, sistemik lupus eritematozis ve IgA nefropatisi olarak sıralamıştır (85).

Tedavi-ilişkili göz bulguları ise steroid tedavisi sonrası gelişebilen artmış göz içi basıncı, posterior subkapsüler katarakt, oküler enfeksiyonlar, midriyazis, skleral erime ve kapak derisinde atrofi gibi komplikasyonları içerir. İmmünespresif tedaviler sonucunda da enfektif oküler komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Diagnostik görüntüleme yöntemleri ve tedavi seçeneklerinin artmasıyla birlikte hastalığa bağlı ciddi bulgular oldukça nadir görülmektedir (86).

| ITAS2010 – IndianTakayasu's Arteritis Activity Score | |
|--|--------------------------------------|
| Tick Box only if abnormality is present and new or worse within the past 3/12. | Name: _____ |
| Tick box only if abnormality is ascribed to current, active vasculitis. | Unit Number: _____ Visit Date: _____ |
| Investigator: _____ | |

| PRESENT | | PRESENT | |
|---|--------------------------|---|--------------------------|
| 1. SYSTEMIC | | 4. RENAL | |
| None <input type="checkbox"/> | | None <input type="checkbox"/> | |
| Malaise/Wt. Loss>2Kg <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Hypertension (Diastole >90) <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Myalgia/Arthralgia/Arthritis <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Systolic >140 <input type="checkbox"/> | |
| Headache <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| 2. ABDOMEN | | 5. Nervous System | |
| None <input type="checkbox"/> | | None <input type="checkbox"/> | |
| Severe Abdominal Pain <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Stroke <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Genitourinary System | | Seizures (not hypertensive) <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| None <input type="checkbox"/> | | Syncope <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Abortions <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vertigo/dizziness <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| 6. CARDIOVASCULAR SYSTEM | | 6a. Bruits | | 6b. Pulse and BP Inequality | | 6c. Pulse Loss | | 6d. Claudication | |
|---|--|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--|---|----------------------------|------------------------------|--|
| none <input type="checkbox"/> | | Carotid <input type="checkbox"/> | R <input type="checkbox"/> | Present <input type="checkbox"/> | | Carotid <input type="checkbox"/> | R <input type="checkbox"/> | Arm <input type="checkbox"/> | |
| Bruits (see 6a) | | Subclavian <input type="checkbox"/> | L <input type="checkbox"/> | | | Subclavian <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Leg <input type="checkbox"/> | |
| Pulse Inequality (See 6 b) | | Renal <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | Brachial <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| New Loss of Pulses (See 6c) | | | | | | Radial <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Claudication (See 6d) | | | | | | Femoral <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Carotidodynia | | | | | | Popliteal <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Aortic Incompetence <input type="checkbox"/> | | | | | | Posterior Tibial <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Myocardial Infarct/Angina <input type="checkbox"/> | | | | | | Dorsalis Pedis <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | |
| Cardiomyopathy/cardiac failure <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | |

| Other Vasculitis items: | | Physician Global Assessment | |
|--|------------------------------|---|------------------------------------|
| ESR <input type="checkbox"/> | CRP <input type="checkbox"/> | Active / | Grumbling or persistent / Inactive |
| Item scores <input type="checkbox"/> = 0 <input type="checkbox"/> = 1 <input type="checkbox"/> = 2 | | New Imaging Y / N? If Y - specify _____ | |

Scoring ITAS2010 : Add all scores. In CVS, if both boxed circle and circle are ticked, add both (see glossary) .

Scoring ITASA including acute phase response

- for ESR, score ITAS plus: 0 for <20; 1 for ESR 21-39; 2 for ESR 40-59; and 3 for >60 mm ESR /hr
- for CRP score ITAS plus: 0 for CRP <5; 1 for CRP 6-10; 2 for CRP 11-20; and 3 for >20 mg/dl

ITAS2010 form, M.R Sivakumar, R.Mitra, D.Danda & P.A.Bacon - Mar'10
ITASA form - ibid Oct 2012

Şekil2.2: ITAS skorlama sistemi.

2.2 GLOKOM İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Dünya genelinde körlüğün 2. en sık nedeni olduğu bilinen glokom, optik diskte kendine has atrofi ve çukurlaşma ile birlikte görme alanı kayıpları ile seyreden, tedavi edilmediği takdirde geri dönüşümü olmayan körlükle sonuçlanan kronik, progresif, iskemik bir optik nöropatidir. Glokom tedavi edilmezse sinsi bir gidişata sahip olması ve görmeyi ciddi derecede tehdit etmesi nedeniyle, erken tanı ve tedavi yöntemlerinin yoğun bir biçimde geliştirilmeye çalışıldığı güncel bir hastalıktır. Glokom hastalığının göz içi basıncının yükselme mekanizması ve etiyolojiye göre yapılmış çeşitli sınıflandırmaları mevcuttur. Temel olarak açık açılı glokom ve açı kapanması glokomu olarak iki ana gruba ayrılır. Önceleri yüksek göz içi basıncı, glokomun tanı kriterleri arasında kabul edilirken, zaman içerisinde normotansif glokomun literatüre girmesiyle tanı kriteri olmaktan çıkarılıp majör risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte yüksek göz içi basıncı hastalığın değiştirilebilir tek risk faktörüdür ve glokomun medikal ve cerrahi tedavisinde temel hedef olma özelliği taşımaktadır.

2.2.1. Glokomun Tarihçesi

Glokom terimi eski Yunanca'da 'mavi' anlamına gelen 'glaukos' teriminden gelmektedir. Hipokrat, glokomu ilk defa 'yaşlı insanlarda görülen pupillanın mavimsi bir renk alması şeklinde bir hastalık' olarak tanımlamıştır. Bu dönemlerde glokomun katarakt ile aynı patoloji olduğu düşünülüyordu. Sonraki dönemlerde glokom; pupillada anormaliklere sebep olan (renk değişimi), ağrılı, ataklar halinde olan gözün farklı tabakalarında değişimlerle ilişkili olduğu sanılan bir hastalık olarak bilinmekteydi. Glokom, o zamanlarda doğumsal glokom, fort myopi ve ön stafilom gibi az görme sebebi olan hastalıklarla aynı gruptan sayılmaktaydı. Buftalmusun glokomla olan ilişkisi bilinmiyordu. Körlüğe gidiş muhtemel sonuçtu.

1869'da Von Muralt buftalmusun glokomla ilişkisini tariflemiştir. 19.yüzyılın sonlarında patoloji alanındaki ilerlemelerle ön kamara açısı ve Schlemm kanalının doğumsal anomalileri ortaya konmuştur. Brisseau'nun (1707) anatomik bulguları ve Daviel'in (1752) katarakt ekstraksiyonundan önce lensin anatomik lokalizasyonubilinmiyordu. Bu araştırmacılar göz

anatomisi ve katarakt ile glokom hastalıklarının ayırıcı bulguların bulunmasında rol almışlardır. Ozamanlarda glokom hastalığı; birkaç akut alevlenmeden sonra ilerleyici görme kaybı, iris atrofisi, azalmış pupiller ışık reaksiyonu, lenste değişken nükleer opasitelerle tanımlanan bir patolojiydi. Glokomun aralıklı alevlenmeleri ve bulguları günümüze uygun olarak ilk defa St. Yves'in 'Göz Hastalıkları Tedavisi (1741) kitabında tanımlanmıştır. Weller (1826) bu konularda yaptığı çalışmalarla daha detaylı tanımlamalar yapmıştır.

Glokoma bağlı optik diskin oftalmoskopik bulgularını bulan ve yayımlayan ilk araştırmacı Eduard Jaeger'dir. Albrecht von Graefe ve Adolf Weber'le glokom tanı ve tedavisi gelişerek günümüze kadar gelmiştir. Barkan (1949), konjenital glokomlarda iridokorneal açı ve trabekülümün üzerinde bir zar olduğuna inanıyordu. Worst 1966'da bu zarı onaylayarak 'Barkan membranı' olarak isimlendirdi. DeVincentis (1891), konjenital glokom tedavisinde iridokorneal açı elemanlarını kesmeyi öneren ilk kişidir. Otto Barkan, 1930'larda ilk kez gonyotomiye tanımlayıp geliştirmiştir. 1960 yılının ortalarından itibaren trabekülektomi cerrahisi glokom tedavisinde en etkili cerrahi yöntem olarak tarihsel gelişim sürecinde yerini almıştır.

2.2.2. Glokomun Epidemiyolojisi

Glokom, katarakttan sonra dünyadaki körlüğün en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Glokom hastalığından 2010 yılına kadar 60.5 milyon insanın etkilendiği tahmin edilmektedir (87,88). Bu hastaların büyük çoğunluğunu Çin oluşturmakta ve bunu Avrupa ve Hindistan takip etmektedir.

2014'te yapılan ve 40-80 yaş popülasyonunun değerlendirildiği bir metaanalizde glokoma ait global prevalansın %3.54 olduğu ve bunun %3.05'ini PAAG'lu hastaların, %0.50'sini PAKG'lu hastaların oluşturduğu görülmüştür (89). Aynı çalışmada glokom ve PAAG prevalansı en yüksek Afrika'da iken, PAKG prevalansı en yüksek Asya'da olduğu izlenmiştir. Dünya genelinde yaşlı popülasyonun hızla artmasıyla birlikte bu sayı gitgide artmaktadır. Glokomun risk faktörleri ve alttipleri de ırk ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin ABD'de PAAG prevalansı siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazla görülmektedir (90,91). Doğu Asya'da

PAKG prevalansı PAKG'ye göre daha fazla iken, Moğol ve Birmanyalılar PAKG'den daha fazla etkilenmektedir (92-97).

Glokomdan etkilenen hastaların %59.1'ini kadınlar oluşturmaktadır ve bunun kadınlarda tespit edilen uzun yaşam süresi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (88). Aynı çalışmada benzer şekilde etkilenen kadın oranının PAAG'de ve PAKG'de sırasıyla %55.4 ve %69.5 olduğu izlenmiştir.

Bilateral körlüğe neden olabilecek bütün göz hastalıkları içerisinde glokom %1.5'lik bir orana sahiptir. Gelişmiş ülkelerde 40 yaş üstü erişkinlerin %0.37'sinde glokoma bağlı körlük görülürken, Afrika ülkelerinde bu oran %4.2'ye yükselmektedir (88).

Glokomun yaşam tarzıyla olan bağlantısı incelendiğinde kentsel bölgelerde yaşayanlarda PAAG oranının kırsal bölgelerde yaşayanlara kıyasla %58 oranında daha fazla olduğu görülmüştür.

Bu bağlamda stres, çevre kirliliği, beslenme, fiziksel aktivite ve komorbid hastalıkların glokom prevalansında etkin rol oynayabileceği düşünülmüştür (89).

Yapılan çalışmalar glokomdan etkilenen hastaların her geçen gün arttığını göstermekte; bu oranın tahmini olarak 2020 yılında %18.3'lük bir artışla 76 milyona çıkacağını ve bu hastaların %70'inin kadın, %87'sinin Asyalı olacağı, 2040 yılında ise bu oranın %74'lük bir artışla 111.8 milyona ulaşacağını öngörmektedir (89).

2.2.3. Glokomun Patogenezi

Glokom, retinal ganglion hücre ve aksonlarının kaybıyla karakterize geri dönüşümsüz görme kaybına sebep olabilen nörodejeneratif bir hastalıktır. Glokomun gözdeki yapısal ve fonksiyonel etkileri çok iyi bilinmesine rağmen hastalığın gelişme ve progresyonundan sorumlu patofizyolojik mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir. Geçmişten günümüze kadarki süreçte glokomun patogenezi açıklamaya yönelik birçok teori ortaya konulmuştur. Bunun sebebi glokomun sadece yüksek göz içi basıncıyla açıklanamaması, birçok hastalıkla ilişkisi bulunan multifaktöryel bir hastalık olmasıdır. Teorik yaklaşımlar hastalığı ele almada çeşitli yaklaşımlar sergilese de, hastalığın sebebi ne olursa olsun süreç retinal ganglion hücrelerinin disfonksiyon ve ölümü ile sonuçlanan glokomatöz

optik sinir hasarı ile sonuçlanmaktadır. Glokomun patogenezi ışık tutan 3 teori; mekanik teori, iskemik teori ve apoptozis teorisidir.

2.2.3.1. Mekanik Teori

İlk kez 1858'de Muller tarafından öne sürülen bu teoride, yüksek göz içi basıncının sebep olduğu skleral duvardaki gerilim, lamina kribrozanın superior ve inferior kısımlarında bağ dokusu desteğinin daha az olması sebebiyle distorsiyona ve arkaya doğru çukurlaşmaya sebebiyet verir. Lamina kribrozadaki bu distorsiyon aksoplazmik akımın bozulmasına ve optik atrofiye neden olur. Ancak bu teori göz içi basıncı yüksek olup glokomatöz optik sinir hasarı bulunmayan hasta grubunu (oküler hipertansiyon) açıklayamamaktadır. Oküler hipertansiyon çalışma grubu (The Ocular Hypertension Treatment Study) yüksek göz içi basınca sahip hastaların 5 yıllık takibinde %90'ından fazlasında glokom gelişimine rastlanılmadığını kaydetmişlerdir (98). Benzer şekilde hastalığın normotansif glokom alt tipinde de hastaların göz içi basınçları normal sınırlarda olmasına rağmen hastalarda karakteristik glokomatöz optik sinir hasarı bulgularının geliştiği bilinmektedir. Bunların yanında tedavi aşamasında hedef göz içi basınç değerine ulaşılan birçok hastada glokom progresyonunun devam edebildiği de bilinen bir gerçektir. Bu sebeplerden dolayı bu teori glokom patogenezi tek başına açıklayamamaktadır.

2.2.3.2. İskemi Teorisi

Glokom patogenezi vasküler etiyojiden ilk kez 1858'de Von Jaeger bahsetmiştir. Göz içi basıncı artışının sebep olduğu nöronal hasarın sinir liflerinin mekanik hasarından ziyade iskemisinden kaynaklandığını öne sürmüştür (99). 1948'de Dienstbier glokomun venöz sistem ve göz kapillerlerindeki stazdan kaynaklandığını ve vasküler fonksiyonel değişikliklerden dolayı olduğunu iddia etmiştir (100). 1970'de Hayreh ise göz içi basınç ve koroide ait kan basıncının arasındaki dengenin bozulmasının optik disk ve optik sinirin retrolaminer bölgesinin beslenmesini etkileyerek glokomatöz hasara sebep olduğunu ortaya koymuştur(101).

2.2.3.2.1. Oküler Kan Akımı

İskemi teorisine göre oküler kan akımı glokom patogenezi açıklamada önemli bir kavramdır. Oküler dolaşım, optik sinir, retina ve koroid gibi gözün önemli yapılarının fonksiyonlarını devam ettirerek görme gibi önemli bir işlevin oluşum ve devamlılığında hayati öneme sahiptir. Değişken ve dinamik bir süreç olan görme fonksiyonunun gerektirdiği metabolik ihtiyaçlar sürekli bir denetleme ve düzenleme altındadır. Bu düzenlemelerle perfüzyon basıncında olabilen değişkenlik, oküler kan akımını gözün ihtiyacına göre ayarlanır ve aynı zamanda göze ait en uygun ısı ayarlaması da sağlanmış olur. Ancak oküler kan akımı tekdüze bir dolaşım şekli değildir ve vasküler akımın dağılımı kişiden kişiye farklılık gösterebilir.

Flammer ve arkadaşları, oküler kan akımındaki dalgalanmaların glokomatöz hasarın olası mekanizması olabileceğini ileri sürmüşlerdir (102). Bu düşünceye göre oküler kan akımındaki bu dalgalanmalar sabit bir seyir izlemeyerek dokuların oksijen ihtiyacını karşılayamamakta ve oksidatif stres oluşumuna sebep olmaktadır. Deokule ve arkadaşları, kan akımı ve perimetrik değişikliklerin ilişkisini araştırmış ve ileri glokom hastalarında retrobulber kan akım hızındaki azalma olduğunu, bunun standart otomatize perimetri verileriyle korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir (103). Ayrıca progresif glokomatöz değişiklikleri olan gözlerde artan parapapiller atrofinin optik sinir başı hipoperfüzyonuyla olan ilişkisi de gösterilmiştir (104). Bu çalışmalar ışığında güncel veriler oküler kan akımındaki azalmanın glokomatöz optik nöropati için bir risk faktörü olduğunu ve ayrıca glokom hastalarında da bu durumun daha fazla doku hasarına neden olmasına sebep olduğu görüşünü desteklemektedir. Takayasu arteriti hastalarında oküler kan akımındaki azalmanın bu hastalarda PAAG'nin bir çeşidi olan normotansif glokom oluşumuna yatkınlık sağlayıp sağlamadığı ile ilgili literatürde bir çalışma bulunmamaktadır.

2.2.3.2.2. Oküler Perfüzyon Basıncı

Oküler dolaşım, belli bir net basınç gradyentine bağlı olarak göze kan akımı sağlamaktadır ve buna 'Oküler Perfüzyon Basıncı (OPP)' denmektedir. OPP, iki önemli değişken parametre arasındaki ilişkiye göre belirlenmektedir; Oküler kan basıncı (OKB) ve Göz içi basınç (GİB).

OPP şu şekilde hesaplanır:

$$\text{OPP} = \text{OKB} - \text{GİB}$$

Bu formüle göre yüksek OKB veya düşük GİB değerleri daha iyi bir oküler perfüzyon basıncıyla sonuçlanır. Yapılan çalışmalar düşük OPP ile artmış glokom prevalans, insidans ve progresyon ilişkisini göstermektedir (105). Flammer ve arkadaşlarına göre, glokomatöz hasarın ilerlemesinde en iyi prediktör faktör OPP'deki dalgalanmalardır (102). Tüm bunlara bakılarak düşük oküler perfüzyon basıncına; düşük kan basıncı/ortalama arteryel basınç veya yüksek GİB sebep olarak gösterilebilir.

Sistemik kan basıncındaki artış anterior siliyer arterde de kan basıncında artışa sebep olmakta ve bunun sonucundaki ultrafiltrasyonla GİB artabilmektedir. Ters bir bakış açısıyla kan basıncındaki artışın OPP'deki artışa sebep olduğu düşüncesi de literatürde bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar sistemik hipertansiyonun glokom için koruyucu bir faktör olduğunu göstermektedir ancak hem hipotansif hastalarda hem hipertansif hastalarda glokomun varlığı bildirilmiştir. Bununla birlikte normotansif glokomu olan hastalara genellikle eşlik eden düşük kan basıncı varlığı da gösterilmiştir.

Barbados göz çalışması, Proyecto VER çalışması ve Egna-Neumarkt çalışmaları düşük diyastolik perfüzyon basıncı ile (45-50 mmHg) yüksek glokom gelişim riski arasındaki bağlantıyı ortaya koymuştur (106-108). Los Angeles göz çalışması da benzer şekilde hem düşük diyastolik basıncın hem de yüksek sistolik kan basıncının artmış açık açılı glokom prevalansı ile ilişkisini göstermiştir (109). Glokom ayrıca kan basıncında geniş nokturnal dalgalanmaları olan kişilerde de görülmektedir. Farklı bir bakış açısıyla Baltimore göz çalışmasında ise sistemik hipertansiyonun genç bireylerde koruyucu, daha ileri yaşlarda artmış risk ile birlikte seyrettiği izlenmiştir (110). Bu teori yaşlı bireylerde gelişen vasküler sklerozun oküler kan akımını azaltmasıyla açıklanabilir.

Yapılan çalışmalar oküler hemodinamikteki değişimlerin PAAG patogeneğinde önemli bir yeri olabileceğini göstermektedir.

Esen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Takayasu Arteritli hastalardaki oftalmik arter ve santral retinal arterdeki kan akımında

azalma ve rezistivite indeksindeki artış gösterilmiştir (111). Biz de bu çalışmamızda Takayasu arteritindeki bu bulguların retina ve optik sinir başını ne ölçüde etkilediğini, glokomatöz hasar varlığını ve hastalık süreciyle ilişkisini araştırmayı planlamaktayız.

2.2.3.2.3. Biyokimyasal Faktörler ve Oküler Kan Akımı

Oküler kan akımı birçok biyokimyasal faktörden etkilenebilmektedir. Glokomlu hastaların retina ve optik sinir başı yüksek düzeyde Hipoksi ile indüklenmiş faktör 1a (Hif 1a) bulundurmaktadır (102). Bu oksijen bağımlı faktör oksijen dağıtımını artırabilir veya hipoksiye metabolik uyumu kolaylaştırabilir. Endotelin, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve matriks metalloproteinazlar gibi koroidal dolaşımdan retina ve optik sinir başına geçiş yapan moleküller, kan-retina bariyerini zayıflatarak eritrositlerin retinaya geçişine neden olmakta ve optik disk sınırında kıymık hemorajilere sebep olmaktadır. Glokomlu hastalardaki artmış Endotelin-1 seviyesi oksidatif strese sebep olmaktadır. Endotelin-1, posterior siliyer arterde kan akımında azalmaya sebep olarak hastalık progresyonuna katkıda bulunmaktadır (112,113).

2.2.3.2.4. Glokom Hastalarında Sistemik Anormallikler

Glokomlu hastalar aynı süreçte sistemik vasküler bozukluklardan muzdarip olabilmektedir. Örneğin; tırnak yatağındaki kapiller akım azalması gibi vücudun farklı kısımlarında azalmış kan akımı hastalığa eşlik edebilir. Glokomlu hastalardaki değişen kan akımının indirekt göstergesi olabilecek diğer bulgular; konjonktival kapiller değişiklikler, optik sinir başına komşu kıymık hemorajiler, venöz tromboz, gliosis benzeri değişiklikler, işitme problemleri, sessiz miyokardiyal infarktüs ve beyindeki küçük iskemik değişiklikler olarak sıralanabilir (114). Bu hastalarda aynı zamanda nokturnal hipotansiyon, vazospazm, migren ve Endotelin-1 benzeri vazoaktif maddelerde düzensizlik gibi bozulmuş sistemik vasküler regülasyon bulguları da izlenebilir (115). Takayasu arteritli hastalarda görülen periferik arterlerden nabız alınamaması, karotislerde üfürüm gibi bulgular da sistemik vasküler bozukluklara örnek olarak verilebilir. Özellikle periferik nabızsızlık bulgusu olan Takayasulu hastalarda tespit edilen belirgin oküler kan akımındaki azalma Esen ve arkadaşları

tarafından gösterilmiştir (111). Bunlara bakılarak, glokomun sistemik vasküler bozukluklar spektrumunun bir parçası olduğu söylenebilir.

2.2.3.3. Apoptozis (Programlı hücre ölümü) Teorisi:

Hücresinin genetik programlama neticesinde gelişen programlı hücre ölümüdür. Hücre içinde meydana gelen endonükleazların hücrenin DNA'sını sindirmesi sonrası hücre ölür ve etraftaki hücrelerce fagositozu yapılır. Normal gelişim sürecinde embriyoda retinadaki ganglion hücreleri aksonlardan iki kat daha fazladır. Fetusta apoptozisle birlikte sayıca yarılanırlar. Doğumun gerçekleşmesiyle sinir büyüme faktöründeki azalma sonucu apoptozis süreci devam eder. Lateral korpus genikülatumdan salınan nörotrofik faktör retinadaki ganglion hücrelerinin büyüme faktörü olarak etkinlik gösterir. Nörotrofik faktörün lamina kribroza seviyesinde engellenmesiyle miktarı düşer ve apoptozise neden olur. Apoptoziste rol oynayan glutamat, glokom hastalarının vitreusunda yüksek izlenmiştir. Glutamatın aktivasyonu ile birlikte N-Metil-D-Aspartat (NMDA) sekresyonu artar. NMDA reseptörlerinin uyarılması, mitokondrilerde serbest radikal süperoksit ve peroksinitrit oluşumuna ve nitrik oksit (NO) artışına neden olur. Bütün bu basamaklar apoptozis aktivasyonunu tetikler. Böylelikle glokomda apoptozisin erken aktivasyonu gerçekleşmiş olur. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hücre içi Ca artışına ve kalsiyum bağımlı intraselüler enzimlerin aktivasyonuna sebep olur ve bu yolla da apoptozis gerçekleşir.

2.2.4. Glokom Risk Faktörleri

Gelişen teknoloji ve teorik bilgilerle beraber, glokom tanısını koymada elimizdeki imkânlar her geçen gün artmaktadır. Bununla birlikte glokomlu hastalara yaklaşım daha kolay ve pratik olmakta, tanı ve takibi daha güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir. Böylelikle glokomun körlükle sonuçlanan nihai aşaması günümüzde eskiye göre daha az karşımıza çıkmaktadır. Ancak bilmeliyiz ki glokomlu hastalara yaklaşım kadar, glokomu olmayan ancak risk altında bulunan ve ileride glokom gelişebilecek kişileri saptamak da önemlidir. Bir çalışmada 3654 beyaz Avustralyalı incelenmiş ve glokom prevalansının %3 olduğu ve bunların %51'inin tanı konulmamış olduğu gösterilmiştir (116). Benzer bir

çalışmada da 59 yaş üstü 5000 Yunan hasta incelenmiş ve glokomu bulunan hastaların %57.1'inde henüz tanı konulmamış olduğu görülmüştür (117). Bu veriler gösteriyor ki tüm gelişmelere rağmen glokomlu hastaların tespitinde, değerli veri ve analizlerin yanında hastalardan glokoma yatkınlık oluşturabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi açısından iyi bir anamnez ve klinik öykü alınması önemlidir.

Glokom hastalığında bilinen en önemli risk faktörü artmış göz içi basıncı artışıdır. Bu nedenle glokoma yönelik medikal ve cerrahi tedavilerin temelini oluşturur. Ancak göz içi basıncı yüksekliği glokomun patofizyolojisini tek başına açıklayamamaktadır. Verilen tedavilerle hedef göz içi basıncına ulaşılmış ancak glokomatöz hasar progresyonu devam eden hastalar ve normotansif glokomlu hastalar, göz içi basıncı artışından ziyade başka faktörlerin de hastalığın gelişiminde rol oynadığını bize açık bir şekilde göstermektedir. Bu nedenle glokom multifaktöryel bir hastalıktır.

Glokom sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (118). Primer açık açılı glokom erkeklerde daha sık gözlenirken, açı kapanması glokomundan kadınlar daha sık etkilenmektedir (119,120). Glokomlu ve glokom şüpheli hastalarda aile hikâyesini sorgulamak gerekir. Pozitif aile hikâyesi varlığının 2.1 kat risk artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (118). Ancak çoğu hastanın ailedeki glokomlu hasta varlığının farkında olmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. PAAG'lu hastaların yaklaşık yarısında pozitif aile hikâyesi bulunduğu ve birinci derece yakınların yaklaşık 9 kat artmış glokom riski taşıdığı gözlemlenmiştir (121). Glokomlu ikizler ile kontrol grubu ikizler incelendiğinde glokom prevalansının sırayla %10.4 ve %0.7 olduğu bildirilmiştir (122).

Refraktif kusurlar ile glokom arasında da ilişki bulunmaktadır. Akut açı kapanması glokomu sıklıkla hipermetropik gözlerde izlenirken, oküler hipertansiyon ve PAAG'lu hastalarda miyopi sıklığı daha fazladır (123). İnce kornea yapısı, sığ ön kamara, küçük korneal çap, kalın ve anterior yerleşimli lens varlığı da glokom riskini artıran diğer yapısal faktörlerdir.

Klinik bazlı çalışmalarda sistemik hipertansiyon, vazospasm ve akut hipotansiyonun glokom için potansiyel risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca migren, diabetes mellitus, obstruktif uyku apne sendromu, sigara ve birtakım ilaçların da glokomla ilişkisi bildirilmiştir (124-127). Pigment dispersiyon sendromu ve psödoeksfolyatif sendrom ise glokomla direkt bağlantılı olduğu bilinen iki önemli hastalıktır (118,128).

2.2.5. Glokom ve Genetiği

Genetik ve genomik çalışmalar, glokoma sebep olabilecek genlerin keşfinde önemli aşamalar katetmektedirler. Bu çalışmalar epidemiyolojik çalışmalar, ikiz çalışmaları, glokomdan etkilenen geniş aileler, tüm genom analizi ilişkilendirme çalışmaları ve hayvan deneyleri temel alınarak yapılmaktadır. Glokom her yaşta karşımıza çıkmaktadır. Mendelyan tek gen ile genetik geçişi tipik olarak erken başlangıçlı glokom (40 yaş öncesi) hastalarında görürken, kompleks genetik geçişi daha çok geç başlangıçlı glokom hastalarında görmekteyiz. Son çalışmalar hastalığa sebep olan birçok mutasyonun olduğu gibi birçok duyarlı gen bölgelerinin de varlığını ortaya koymaktadır. Tüm bunlar bize hastalığın oluşum mekanizması hakkında fikir verdiği gibi gelecekte kullanılabilecek yeni tanı ve tedavi yöntemleri için yol gösterici olmaktadır.

Glokom, temel olarak basit ve kompleks genetik temelli hastalık olarak iki kategoride incelenebilir. İlk gruptaki glokom hastaları tek bir gendeki bozukluktan etkilenmektedir ve etkilenen gen Mendelyen kalıtım ile geçiş göstermektedir (örneğin otozomal dominant kalıtım). Bu genler; Myosilin (MYOC), Optinörin (OPTN) ve TANK bağlayıcı kinaz1 (TBK1) olmak üzere açık açılı glokoma neden olmakta ve çevresel faktörlerden minimal etkilenmektedirler. Diğer grup glokom hastaları ise birçok genetik ve çevresel faktörün etkisi altında şekillenmektedir. PAAG ve PAKG'ye neden olan 20 farklı genetik risk faktörü tanımlanmıştır (129).

Anterior segment yapılarının gelişiminde 3 gen tanımlanmıştır; TXNRD2, ATXN2 ve FOXC1. Bu gen bölgelerinin PAAG patogeneğinde duyarlı gen bölgeleri olduğu düşünülmektedir. FOXC1; anterior segment yapılarının gelişiminde rol oynayan transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. Bu gendeki mutasyonun Axenfeld-Rieger sendromu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (130). ATXN2 geni Spinocerebellar ataksi tip2 ve Amyotropik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir ve glokoma neden olan OPTN ve TBK1 genleriyle ilişkili bulunmuştur. TXNRD2 geni

ise mitokondri fonksiyonunda görevli nükleer proteini kodlamaktadır. Bu genler glokom patogeneziinde önemli basamaklarda yer almaktadırlar. 2016'da 10000 PAKG'lu hasta ve 30000 kişilik kontrol grubunun dâhil edildiği büyük çaplı bir genetik çalışmada EPDR1.CHAT, FLIS3.FERMT2 ve DPM2-FAM102A ile isimlendirilen glokoma duyarlı gen bölgelerinin ön segment yapılarında eksprese edildiğini ve retina ve optik disk üzerinde birtakım glokomatöz etkileri bulunduğunu göstermişlerdir (131). Triksa ve arkadaşları ise PAAG'lu hastalarda TGFBR3-CDC7 geni ile görme alanı progresyonunu ilişkilendirmişlerdir (132).

Glokom patogenezi ve genetik yatkınlığına yönelik çalışmalarla birlikte yeni duyarlı gen bölgeleri araştırılmaya devam etmektedir. Genlere yönelik olabilecek tanı ve tedavi yöntemleri glokomun prognozu açısından umut vadetmektedir.

2.2.6. Glokomun Kliniği

Glokom, her yaşta karşımıza çıkabilecek retina ganglion hücrelerinin hasarıyla birlikte görmeyi etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık dekadlar boyunca sinsice ilerleyerek görme kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanı, tedavi ve takibi çok önemlidir.

Bu hastalık optik diskin intraskleral parçasına ait nöroretinal tabakanın ekskavasyonu ile karakterize birçok hastalığı bünyesinde barındıran heterojen bir grup hastalığı kapsamaktadır. Bunların bir kısmı yüksek göz içi basıncıyla seyrederken, kalan kısmında GİB değerleri normal sınırlarda olmasına karşın karakteristik glokomatöz bulgular izlenebilmektedir. Bu nedenle klinik şüphe varlığında normotansif seyirli hastalar daha dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir.

Hastalarda GİB değerleri çok yüksek olmadıkça glokom ağrı ile bulgu vermemektedir ve hastalık ileri boyuta ulaşmadıkça görsel semptomlar gelişmemektedir. Bu sinsi gidişat nedeniyle hastalığın prelinik fazı uzun sürmekte ve tanı konulması gecikmektedir.

Glokomatöz optik nöropatiye bağlı görme semptomları periferik görme alanı kaybı ve kontrast duyarlılık kaybı ile kendini gösterir. Genellikle glokom hastalarında santral görme alanı korunmuştur. Binoküler görme ile kayıp

görme alanı diğer göz tarafından sağlandığı zaman çoğu hasta bu durumdan haberdar olmaz ve yine tanıda gecikme yaşanır.

Glokom bulgularıyla gelen çocuk hasta etiolojide gelişimsel anomalileri düşündürürken, genç ve orta yaş erişkinlerde travma ve inflamatuvar hastalıklara sekonder glokom ön planda düşünülmelidir. İleri yaş erişkinlerde ise hastalık daha kronik ve karışık bir hal alır ve genellikle idiyopatiktir.

Erişkinlerde açık açılı glokomda en sık karşılaşılan alt tipler primer açık açılı glokom ve psödoeksfolyatif sendromabağlı gelişen glokomdur. PAAG'de biyomikroskopik muayenede ön segment yapıları glokoma dair bulgu vermezken, psödoeksfolyatif glokomda açı açıktır ancak ön segment yapılarında gri-beyaz psödoeksfolyatif madde ve pigment birikimleri göze çarpar. Primer açık açılı glokom genellikle bilateraldir. Asimetrik seyredebilir. Göz içi basınç değerleri çoğunlukla 22-40 mmHg arasındadır. Çok nadir durumlarda 60-80 mmHg'ye kadar yükselebilir. Glokom genellikle terminal döneme kadar hiçbir belirti vermez ancak yüksek GİB ile gelen hastalarda ve özellikle çocuk ve genç olgularda hafif/yoğun korneal ödeme bağılı fotofobi, renkli hale görmeler, blefarospazm gibi semptomlar eşlik edebilir. Görme alanındaki kayıp da başvuru sebepleri arasında gösterilebilir. Genellikle göz içi basınç ölçümleri sabah saatlerinde yüksek saptanmakla birlikte günün diğer vakitlerinde de yükselmeler olabilir. Bundan dolayı gün içerisinde GİB'deki değişimleri değerlendirilerek incelemelerde bulunmak bize daha güvenilir bilgiler sunar.

Travma, enfeksiyon, inflamasyon, retinal iskemi, intraoküler tümör glokoma sebep olarak karşımıza çıkabilir. Birçok ilaç anatomik olarak yatkın bireylerde açı kapanması glokomuna yol açabilirken nadiren bazı ilaçlar yatkınlık olmasa bile bilateral açı kapanması ile karşımıza gelebilir.

2.2.7. Glokom Tanısı

Glokom şüphesi bulunan bir hastada; hastanın şikâyetleri ve ailede glokom varlığı veya şüphesinin sorgulanması, klinik muayeneyle birlikte tanısız testlerin yapılması ve bunların birlikte değerlendirilmesiyle tanı konulur. Her bir aşamada edinilen bilgiler bizi glokoma yaklaştırır veya tanıdan uzaklaştırır.

Klinik muayenede hastanın görme seviyesi, aplanasyon ile GİB ölçümü, gonyoskopik muayene ile açı değerlendirmesi, ön segment yapılarından kornea, iris, pupil, lens yapılarının kontrol edilmesi, ışık reflekslerine bakılması, arka segmentte retina ve vasküler yapıların değerlendirilmesi, optik sinir başında solukluk, çukurlaşma-fokal çentik varlığı, kanama varlığı, lamina kribroza belirginleşmesi gibi önemli bulgulara dikkat edilerek geniş çaplı bir muayene yapılmalıdır.

2.2.7.1.Göz İçi Basıncı Ölçümü

Glokom tanı ve takibinde göz içi basınç değerleri oldukça önemlidir. GİB ölçüm işlemi tonometri olarak adlandırılır. 12–21 mmHg arası GİB normal sınırları olarak kabul edilir. GİB genellikle en yüksek değerlere günün erken saatlerinde ulaşmakla birlikte gün içinde dalgalanmalar gösterebilir (133).

GİB ölçümünün en doğru yöntemi göz içine konulan manometridir. Bu teknikte, korneadan ön kamaraya kanül yerleştirilir. Kanülün diğer ucu sıvıyla dolu tüple bağlantılıdır ve sıvı seviyesi göz içi basıncını gösterir. Rutin klinik değerlendirmede manometri cihazlarının kullanımı pratik olmadığından kullanışlı bir yöntem değildir. Klinik pratikte GİB ölçümünde, globu çökerten ya da düzleştiren kuvvetlerin ölçümü kullanılır.

Deformasyon oluşturan güç ve globa ait basınç korelasyonu kullanılarak hesaplama yapılır.

Korneadaki deformasyona göre tonometri iki tiptir:

- a- İndentasyon tonometrisi (Çökertme ile)
- b- Aplanasyon tonometrisi (Düzleştirme ile)

a) İndentasyon Tonometrisi

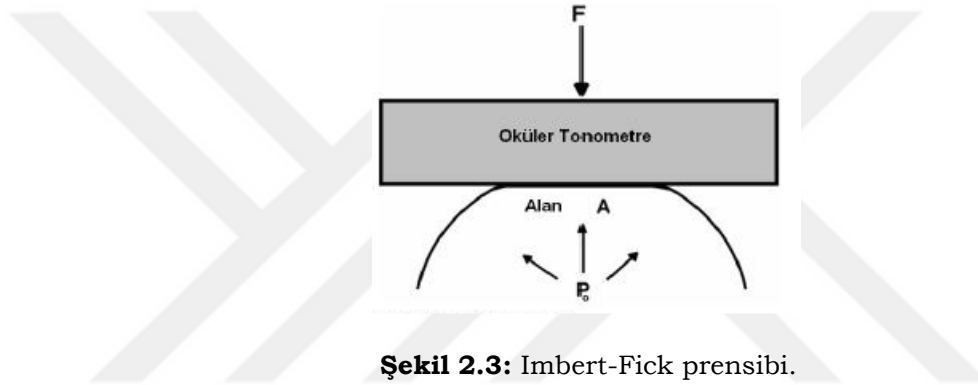
Temel prensip kornea üzerine belirli bir ağırlık konulması sonucu globun çökmesi ölçülerek GİB ölçümü yapılır. Buna örnek olarak Schiotz tonometrisi verilebilir.

Schiotz tonometresinde metal bir piston konkav bir metal ayaklığın ortasındaki bölmeden kayar. Gösterge çizelgesi üzerindeki iğneyi piston destekler. Toplam ağırlık olan 5.5 gr'a ağırlık eklenerek 7.5, 10, 15 gr ölçümleri yapılabilir.

Aplanasyon tonometrilerine göre indentasyon tonometreleri oküler rijiditeden daha çok etkilenir. Düşük oküler rijiditeli gözün indentasyonu daha kolaydır. Böyle gözlerde ölçümler daha düşükmüş gibi hesaplanarak hekimi yanıltır.

b) Aplanasyon Tonometrisi

Göz içi basınç ölçümünde altın standart yöntemdir. Aplanasyon tonometri prensibinde belli bir bölgeyi düzleştirmek için kullanılan güç hesaplanır. Ölçümler Imbert-Fick prensibi ile yapılır (Şekil 2.3). Imbert-Fick prensibinde bir küreye ait basınç (P), küreyi düzleştirmek için gereken dış gücün (F) düzleştirilen alana (A) oranıyla hesaplanır.



Şekil 2.3: Imbert-Fick prensibi.

Aplanasyon yöntemlerinden en yaygın kullanılanı Goldmann Aplanasyon Tonometresidir. Bu yöntemde 3.06 mm kornea alanını düzleştiren kuvvete bakılarak GİB değeri hesaplanır.

Aplanasyon tonometresi ile ölçümlerde;

- Floresin miktarı
- Göze yapılan baskıyla basıncın artırılması
- Korneada skar varlığı
- Korneanın ince ya da kalın olması
- Yüksek astigmatizma
- Tekrarlayan ölçümlerle epitel defekti oluşturulması
- Sıkı kravat, nefes tutma, valsava manevrası ile hatalı ölçümler elde edilebilir.

Santral Kornea Kalınlığı- GİB ilişkisi

Glokomun tanı, tedavi ve takibinde GİB ölçümü çok önemli bir basamaktır. Goldmann aplanasyon tonometresi GİB ölçümünde altın standarttır ancak kornea kalınlığından etkilenmektedir. İnce kornea düşük GİB ölçümü ile olası glokom tanısı konulmasını geciktirebildiği gibi kalınkornea da yüksek GİB ölçümü ile yanlış tanı ve yersiz tedavilere yol açabilir. Kornea kalınlığı korneanın her bölümünde değişkenlik gösterdiği için santral kornea kalınlığına göre düzeltme yapılacağına bilinmesi önemlidir. Normal santral kornea kalınlığı, ultrasonik pakimetriye göre 544 ± 34 μm ve optik pakimetriye göre 530 ± 29 μm olarak kabul edilmiştir. Ehlers ve ark. SKK'nın 552 μm alındığında 70 μm 'a kadar olan ölçümlerde 5 mmHg'lık bir düzeltmeyi önermiştir (134).

Okuler Hipertansiyon Çalışma Grubunun yaptığı çalışmada SKK'nın PAAG için bir risk faktörü olduğu belirtilmiş ve ince kornealı bireylerin kalın kornealı bireylere göre daha fazla risk altında olduğu ortaya konmuştur (119). Normotansif glokomlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise ortalama SKK'nın normal gruba göre daha ince olup, %85 hastada SKK'nın 540 μm 'den daha ince olduğu izlenmiştir. Çalışmada hastaların GİB değerleri SKK'ya göre yeniden hesaplınsaydı %31 olgunun PAAG tanısı alacağı belirtilmiştir (135). Bir diğer dikkat edilmesi gereken konu kornea ödemi varlığında GİB ölçümüdür. Kornea ödemi SKK'yı artıran bir durumdur ancak ödem korneanın daha kolay düzleşebilmesine olanak sağladığı için GİB'nin normalden düşük hesaplanmasına yol açar. Bir çalışmada epitel veya stromal ödemi olan olgularda GİB'nin yaklaşık 10 mmHg düşük ölçülebileceği öne sürülmüştür (136).

2.2.7.2. Gonyoskopi

Ön kamara açısını oluşturan iridokorneal açıyı değerlendirmek, glokomun tipini belirlemek ve tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Açı iris kökü ve periferik korneanın birleşim yerinde bulunur. Hümör aközün çıkış yeri olan açı, glokomun nedenine yönelik ipuçları verebilmesi nedeniyle mutlaka değerlendirilmesi gereken bir bölümdür. Önden arkaya doğru Schwalbe hattı, trabeküler ağ, skleral mahmuz, silyer bant ve iris kökünden oluşmaktadır.

Gonyoskopi 2 şekilde yapılabilir:

- a) **Direkt Gonyoskopi:** Ön kamara açısı ayna yansıması kullanmadan direkt olarak izlenir. Barkan, Swan-Jacob, Koeppe ve Thorpe lensleri kullanılarak direkt gonyoskopi yapılabilir.
- b) **İndirekt Gonyoskopi:** Zeiss ve Goldmann lenslerine yerleştirilmiş aynalar sayesinde açı indirekt yolla gözlemlenir.

Çeşitli gonyoskopik sınıflandırma tipleri bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın kabul göreni Shaffer sınıflandırmasıdır. Buna göre açı 0 ve IV arasında derecelendirilir:

Grade 0 (0°): İridokorneal temasla birlikte olan kapalı açı durumudur. Hiçbir açı eleman seçilememektedir. Korneal kamanın tepe noktasının görülmemesiyle tespit edilir. Böyle bir durumda Zeiss gonyolensi ile indentasyon yapılarak kapanmanın apozisyonel veya sineşiyel durumuna bakılır.

Yarık (slit) şeklinde açı: İridokorneal temas bulunmadan açı elemanlarının hiçbiri izlenemez. Açı kapanma riski en yüksek tiptir.

Grade I (10°): Çok dar bir açı olup, sadece Schwalbe çizgisi ve trabekülumun çok küçük bir kısmı izlenebilir. Açı kapanma riski çok yüksektir.

Grade II (20°): Açı dar olup, sadece trabeküler ağ izlenebilir. Kapanma olasılığı az da olsa vardır.

Grade III (20°-35°): Açı açıktır ve skleral mahmuz görülebilmektedir. Kapanma riski yoktur.

Grade IV (35°-45°): Tüm açı elemanları izlenebilmektedir. Kapanma ihtimali yoktur.

2.2.7.3. Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifi Tabakasının Değerlendirilmesi

Progresif optik nöropatiyle karakterize olan glokom, retinal ganglion hücrelerinin kaybı ile karakterizedir. Glokomatöz optik sinir hasarı lamina kribrosa seviyesinde oluşur. Optik diskte gelişen çukurlaşma glokomatöz optik atrofinin belirgin bulgusudur. Çukurlaşma lamina kribrosanın incilmesi, arkaya doğru çanaklaşması ve akson kaybı ile meydana gelir. Optik diskin merkezindeki çukurun optik diske oranına çukur/disk oranı

(c/d) denir. 0.3'den fazla c/d oranı ve iki göz arasında 0.1'den fazla fark olması glokom lehine bir bulgudur (137). Glokomatöz hasarın bir diğer önemli bulgusu olan nöroretinal kenar incilmesi genellikle belli bir sırayla olur. Önce alt ve üst temporal bölgede incelme olur ve optik diskteki çukurluk oval bir hal alır. Eşlik eden disk kenarında kıymık kanamalar, diskten çıkan damarlarda nazaleyönlenme ve dirseklenmeizlenebilir.

Artan c/d oranı ile birlikte çukur bölge yuvarlaklaşır ve rengi soluk bir hal alır. Lamina kribrosa belirginleşmeye başlar. Diğer nöropatilerden farklı olarak glokomda retina ganglion hücre aksonlarına ek olarak glial doku harabiyeti de gerçekleşmektedir.

Optik sinir başı ve RNFL'nin direkt ve non-invazif değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler mevcuttur. Tarayıcı lazer polarimetri, konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi (HRT) ve optik koherens tomografi (OKT) en sık kullanılan yöntemlerdendir. Bu görüntüleme teknikleri optik sinir başı ve RNFL yapısını ve zamanla gelişen değişimleri objektif bir şekilde sağlamaktadır.

2.2.7.3.1. Tarayıcı Lazer Polarimetri

Retina sinir lifi tabakasının incelenmesinde kullanılır. Polarize ışının retina sinir lifi tabakasından geçmesiyle gerçekleşen faz kayması ve gecikme tabaka kalınlığı ile doğrudan bir bağlantı kurar. Bu prensiple çalışan NFA cihazı ile 0.7saniyelik bir sürede küçük pupilladan (>2mm) görüntüleme yapılır. Tekrarlanabilirlik ve yüksek çözünürlüğü avantajlarıdır ancak cihaza ait retardasyon verileri gözün çeşitli patolojilerinden etkilenebilmektedir.

2.2.7.3.2. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi (Retina Tomografisi)

Optik sinir başının üç boyutlu görüntüsünü sağlayarak birçok değişkeni normal popülasyondan elde edilen veri tabanyla karşılaştırma imkânı sunmaktadır. Yapılan çekimlerin bilgisayar programında analizi ile optik sinir başı ve çukurluğun alanı, dikey ve yatay c/d oranı, çukurluk/disk yüzey oranı, rim hacmi, rim yüzey alanı, ortalama ve en fazla çukurluk derinliği ve çukurluğun üç boyutlu görüntüsü elde edilebilmektedir. Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop diyot lazer tarayıcı ile 670 nm'lik dalga boyu ile birçok retina kesitinde etmektedir. En iyi bilinen örnekleri

Heidelberg Retina Tomografisi ve Tarayıcı Lazer Tomografi'dir. Ölçümler az zaman alır, pratik bilgiler verir, tekrarlanabilir, hastalık takibine elverişlidir ve pupillanın genişletilmesini gerektirmez.

2.2.7.3.3. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT görüntüleme yöntemi, dokuların mikron düzeyindeki kesitlerle incelenmesine imkan tanıyan parsiyel koherens interferometridir. Cihazdan cihaza farklılık göstermekle birlikte yaklaşık 800 nm dalga boyundaki kızılötesi ışığı dokulara gönderip dokuların yapısal özelliğine göre geri yansıyan ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek 1-15 mikron aralıklarla kesitsel görüntülere çevirmektedir (138).

OKT teknolojisindeki hızlı ilerlemeler sayesinde dokular daha yüksek çözünürlükle ve daha ince kesitlerle incelenebilmektedir. Time-domain OKT ile başlayan bu süreç, sonrasında gelişen Spectral-domain OKT ve Swept-source OKT cihazlarıyla birlikte günümüzde koroid ve lamina kribroza gibi daha derin yerleşimli dokuların da görüntülenmesinin mümkün kılmasıdır. OKT'nin standart görüntüleme modu ile retina tabakaları ve arka vitreus değerlendirilebilmekteyken, sonrasında gelişen EDI-OKT görüntüleme modu sayesinde koroid ve derin dokulara odaklama yapılabilmesiyle bu dokuların görüntülenmesi mümkün hale gelmiştir.

OKT'den elde edilen birçok veri glokom tanı ve takibinde diagnostik öneme sahiptir. Gözdeki glokomatöz değişiklikler incelendiğinde yapısal değişikliklerin fonksiyonel değişikliklerden önce oluşmaya başladığı bilinmektedir. Örneğin erken glokom evresinde RNFL incilmesi görme alanı kayıplarından daha önce ortaya çıkabilmektedir (139).

OKT'de glokom tanısında yapılan analizler genel olarak;

- A. Peripapiller RNFL kalınlık ölçümü
- B. Ganglion hücre tabakası kalınlığı ölçümleri
- C. Optik sinir başının analizlerini kapsamaktadır.

2.2.7.3.3.1. Peripapiller RNFL kalınlık ölçümü

Optik sinir başının etrafındaki 3.45 mm'lik dairesel alan kullanılarak peripapiller RNFL kalınlık ölçümü yapılmaktadır. Glokomlu hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında genellikle inferior kadrandan

başlayanRNFL incelmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (140). Analizlerde veriler yaşa ve ırka göre oluşturulmuş veri tabanlarıyla karşılaştırılarak bölgesel olarak değerlendirilmektedir. RNFLgenellikle superior ve inferior kadranlarda daha kalın seyrederken nasal ve temporal kadranlarda daha incedir.

Optik diskte çukurlaşma ya da görme alanı kaybı tespit edilerek glokom tanısı konulan hastaların RNFL'si incelendiğinde incelmelerin %10-50 oranda daha önceden başlamış olduğu izlenmiştir (141). Bu nedenle glokomun erken tespitinde peripapiller RNFL ölçümü oldukça değerlidir.

2.2.7.3.3.2. Ganglion Hücre Kalınlığı

Glokomun, retina ve optik sinirde ganglion hücre ve aksonlarının kaybıyla giden progresif bir hastalık olması nedeniyle bu tabakanın takibi tanı ve izlemede önem arz etmektedir. Ganglion hücre tabakasını ganglion hücre kompleksi şeklinde değerlendirmek daha doğrudur. Bu kompleks dahilinde değerlendirilen tabakalar;

- a) Ganglion hücre aksonlarının oluşturduğu retina sinir lifi tabakası (NFL)
- b) Ganglion hücre gövdesinin oluşturduğu ganlion hücre tabakası (GCL)
- c) Ganglion hücre dendritlerinin oluşturduğu iç-plexiform tabaka (IPL)

Glokom hastalarında görme alanı kayıpları aksonlardaki %40 fonksiyon kaybından sonra ortaya çıkmaktadır (142). Bu da demek oluyor ki RNFL ve ganglion hücre tabakasındaki bozukluklardan sonra ancak görme alanı kayıpları izlenmektedir. Glokom hastalarında RNFLtabakasındaki inceleme glokomun ilk işaretlerinden biri sayılmaktadır. Glokomun preperimetrik fazında Ganglion hücre kompleksine ait parametrelerin, özellikle de inferior kadrana ait ölçümlerin peripapiller RNFL'den daha iyi prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir (143). Ayrıca peripapiller atrofi ve tilte disk gibi durumlarda disk sınırları belirgin olmamakta ve RNFL sonuçları güvenilirliğini kaybetmektedir. Bu gibi durumlarda maküler GHK analizi bize yardımcı olmakta ve RNFL verilerinin daha doğru değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

2.2.7.3.3.3. Optik Sinir Başı Analizi

EDI-OKT'nin hayatımıza girmesiyle birlikte optik sinir başı analizi daha ayrıntılı bir şekilde yapılabilmekte, progresyon analizleriyle de hastada glokomatöz hasar takibi kolaylıkla uygulanabilmektedir. Lamina kribroza kalınlığı, prelaminar nöral doku kalınlığı, Bruch membran açıklığı ve açıklıklar arası en kısa mesafe, çukur/diske ait derinlik ölçümleri yapılabilmektedir. Glokomlu hastalarda lamina kribrosa kalınlığında ve prelaminar nöral doku kalınlığında azalma olduğu, disk çukurluk derinliğinde ise artış olduğu görülmüştür (144).

Başka bir çalışmada da lamina kribroza derinliği ve Bruch membran açıklığından anterior lamina kribrozaya olan uzaklığın glokomlu hastalarda daha yüksek bulunduğu ve RNFL'deki incelmelerle korelasyon gösterdiği izlenmiştir (145,146). Bir başka optik sinir başına ait parametre olan Bruch membran açıklıkları arası en kısa mesafe (BMO-MRW) de glokom tanısında önemli bir yere sahiptir ve görme alanı kayıpları ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (147).

2.2.7.4. Görme Alanı

Tek göz açıkken ve bir noktaya fikse halde görülebilen bölge görme alanını belirtir. Sağlıklı bir birey görme alanında yaklaşık olarak superiorda 60 derece, inferiorda 70 derece, nasalde 60 derece ve temporalde 90-100 derecelik bir bölgeyi seçebilmektedir (148). Optik sinirin bulunduğu yer görme alanında kör nokta olarak belirir ve fiksasyon noktasının 15 derecelik temporalinde yer alır.

Görme alanı yorumlanmasında kullanılan bazı terimler şu şekilde sıralanabilir:

Fiksasyon: Fovea merkezinden gelen yerdir.

Santral alan: Fiksasyon noktasını çevreleyen 30°lik görme alanıdır.

Periferik alan: Santral alan dışındakibölgedir.

Retinal hassasiyet ve eşik: Gösterilen uyarının % 50 oranında algılanabildiği ışık şiddeti eşik değerini temsil eder. Hassasiyet ise retina duyarlılığını simgeler ve birçok noktanın eşik değerleri belirlenerek bulunur. Hassasiyet ile eşik arasında ters bir ilişki mevcuttur.

İzopter Eğrisi: Işık eşiğinin aynı olduğu noktaları birleştiren eğridir. Yüksek retinal duyarlılığı gösteren alanlar santrale yakın küçük izopterler ile temsil edilirken, düşük retinal duyarlılığı gösteren alanlar periferdeki büyük izopterler ile gösterilir.

Depresyon: 5 dB'den daha fazla değer kaybını işaret eder.

Skotom: Görme alanındaki depresyonu ifade eder.

Absolü Defekt: Maksimum uyarana rağmen devam eden görme alanı defektidir.

Rölatif Defekt: Uyarının şiddeti arttırıldığında kaybolan görme alanı defektidir.

İki tip perimetri bulunmaktadır; statik ve kinetik perimetri. Statik perimetride hedef sabit durmaktadır ve hedef seçilinceye kadar parlaklığı artırılır. Kinetik perimetride ise hedef sabit parlaklıktadır ve periferden santrale doğru hedef görülünceye kadar yaklaştırılır. Otomatik perimetrielerin büyük bir kısmı statik perimetri prensibini kullanır.

2.2.7.4.1. Glokomda Görme Alanı Kayıpları

Glokomun patogenezinde yer alan ganglion hücrelerinin belli bir oranı geçen kaybı neticesinde görme fonksiyonu bozulmakta ve bu da görme alanında defektler şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Glokoma bağlı görme alanı kayıpları diffüz ve lokalize olmak üzere iki grupta incelenebilir:

2.2.7.4.1.1. Diffüz Görme Alanı Kayıpları

Görme alanındaki tüm noktalarda eşit miktarda duyarlılık kaybı söz konusudur. Genellikle lokal görme alanı kayıpları eşlik eder. Diffüz görme alanı kaybı glokoma özgü değildir ve başka patolojilerde de görülebilir.

2.2.7.4.1.2. Lokalize Görme Alanı Kayıpları

Glokom için daha spesifik kayıplardır ve retina sinir lifi tabakasına uygun şekilde lokalize etkilenmeleri gösterirler.

a. Rölatif Skotom

- b. **Parasantral Skotom:** Arkuat alanda ortaya çıkan görme alanı kaybıdır. Glokomun ilerleyerek komşu parasantral skotomların eklenmesiyle arkuat skotoma ilerleme gösterebilir.
- c. **Arkuat Skotom:** Bir sinir lifi demetinin total defektinin varlığını temsil eder. Kör noktadan başlayıpfoveanın etrafında yay şeklinde ilerler ve horizontal rafede sonlanır.
- d. **Nasal Basamak:** Glokomun en erken görme alanı kayıplarından biri olan nasal basamakta üst ve alt horizontal rafenin değişken boyutta etkilendiği periferik bir kayıptır. Genellikle üst alan alt alandan daha fazla etkilenir.
- e. **Temporal Basamak:** Optik sinir başının nasali etkilendiğinde temporalde periferik görme alanı defekti şekline karşılık gelir. Glokomun daha geç evrelerinde ortaya çıkar.
- f. **Santral ve Temporal Adacık:** Glokom ilerledikçe tahrip olan sinir liflerinin artmasıyla görme alanı kayıpları genişler ve makulopapüler demet ve bazı nasal sinir lifleri sağlam kalır. Sağlam kalan bölgeler görme alanında santral ve temporal adacıklar oluşturur. Bu aşamada görme alanındaki kayıpların progresyon takibi 10-2 görme alanı ile yapılmalıdır.

Çeşitli glokomatöz görme alanı defekt örnekleri Şekil 2.4'te gösterilmiştir (150).

2.2.7.4.2. Humphrey Otomatik Perimetrisi

Bilgisayarlı statik bir perimetridir. Tarama ve eşik testleri olmak üzere iki tür test uygulanmaktadır (149):

Tarama testleri: Görme alanındaki kayıpları kısa bir sürede kabaca tespit etmeyi amaçlar. Bilgisayar dört noktadan ölçüm alır ve her hasta için 27 görme tepesi çizer. Her bir nokta yaşa göre ayarlanmış eşik değerin 6 dB üstü bir uyarı ile taranır. Saptanan her kaçırılan nokta çok parlak bir uyarı ile tekrar taranır ve rölatif-absolü ayırımı yapılmış olur.

Eşik Testleri: Görme alanındaki kaybı derecelendirmek amacıyla yapılır. Her noktanın duyarlılığına bakılır ve normal değerlerden ne kadar saptığı bulunur. Santral, periferik ve özel testler olarak uygulanabilir. Santral 24-2

ve 30-2 testleri glokomatöz görme alanı kaybını tespit etmeye yönelik en sık kullanılan testlerdir. İleri glokomatöz hasarda görme alanı takiplerinde santral 10-2 testitercih edilir. Eşik testleri glokomatöz hasarın fonksiyonel karşılığını temsil eden görme alanı kaybınınizleminde çok değerli bir testtir. Dezavantajı ise uzun sürmesidir.SITA (Swedish interactive thresholding algorithm) ile Humprey cihazlarında, dinamik strateji ise Octopus cihazlarında görme alanı testi güvenilirliğinde belirgin kayba yol açmadan tam eşik testine kıyasla test süresini %50 daha azaltarak görme alanı testine hasta uyumunu kolaylaştırmaktadır (150).



2.2.7.4.2.1. Humphrey Otomatik Perimetrisinin Analizi

a) Güvenilirlik İndeksleri

Görme alanının sol üst köşesinde yer almaktadır.

- **Fiksasyon Kayıpları:** Normalde farkedilmemesi gereken kör noktaya gönderilen parlak uyarının ne kadar görüldüğünü ifade eder. Bu değer %20'yi aşması halinde test güvenilirliğini kaybeder.
- **Yanlış Pozitif Cevap:** Uyarı verilmemesine rağmen hastanın uyarıyı görmüş gibi davranmasını ifade eder. Bu oran % 33'ten fazlaysa test güvenilirliğini kaybeder.
- **Yanlış Negatif Cevap:** Önceden görülmüş olan uyarının daha parlak verilmesine rağmen hastanın uyarıyı görememesini temsil eder. Bu oran % 33'ten yüksek olması halinde test güvenilirliğini kaybeder.

b) Global İndeksler

Test boyunca elde edilen verilerin matematiksel analizidir.

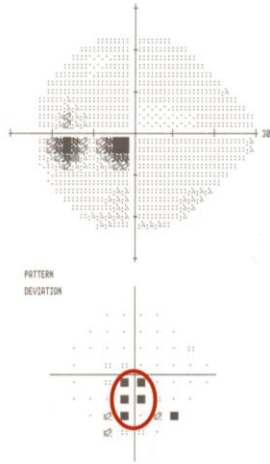
- **Mean Deviasyon (MD):** Hasta cevabı ile hastanın yaşı ile uyumlu ortalama değer arasındaki farkın ortalamasıdır. Ortalama kaybı temsil eder. -2dB'e kadar normal kabul edilir.
- **Pattern Standart Deviasyon (PSD):** Eşik değerler ile beklenen eşik değer arasındaki farkın standart sapmasını gösterir.
- **Short-term Fluktuasyon (SF):** İki kez kontrol edilen noktalarda saptanan farklılığın istatistiksel sonucudur. Bu değer 3.5dB üzerinde olması testin güvenilmez olduğunu gösterir. Teste odaklanamayanlarda, görme alanı duyarlılığı azalan kişilerde ve glaukoma şüphesi olanlarda bu değer yükselir (151,152).
- **Corrected Pattern Standart Deviasyon (Düzeltilmiş PSD, CPSD):** PSD'nin standart sapmadan etkisi uzaklaştırılmış halidir.

2.2.7.4.2.2. Sayısal ve Grafiksiz Haritalar

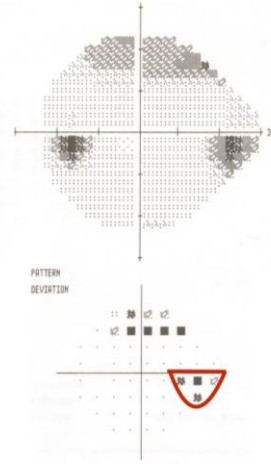
Görme alanındaki sayısal şemada her noktaya ait eşik değer ölçümleri desibel cinsinden belirtilir. Bu değerler aynı zamanda gri şema olarak da izopterlere benzer şekilde gösterilir. Hasarın durumunu hızlıca değerlendirmemize yardımcı olur.

Toplam sapma haritaları, test edilen noktaları, yaşa bağlı normal popülasyon verileri ile karşılaştırarak desibel, nümerik ve grafiksel olarak yansıtır. Pattern sapma haritaları, toplam sapma haritalarının katarakt, küçük pupilla gibi görme alanında genel depresyon yapan etkenlerin yol açtığı defektleri düzelterek sunar.

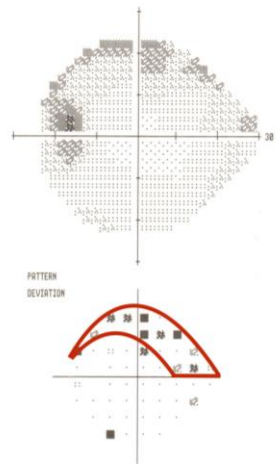
a. Parasentral Skotom



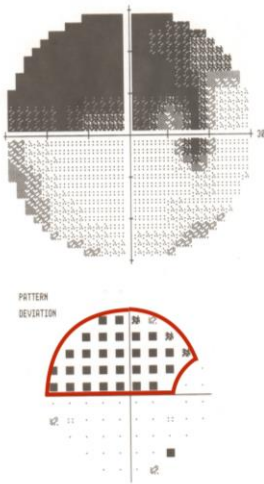
b. Nazal Step



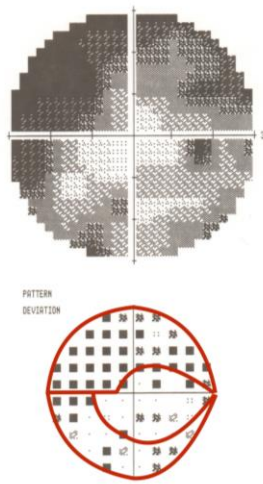
c. Arkuat Skotom



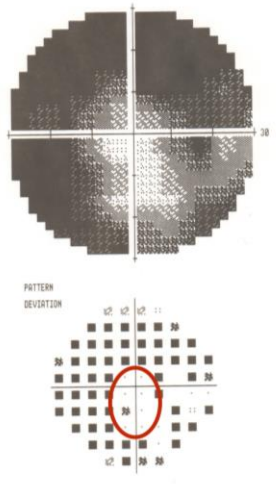
d. Altitudinal defekt



e. Çift arkuat skotom



f. Santral adacık



Şekil 2.4: Çeşitli glokomatöz görme alanı defektleri (150).

2.2.8. Glokomun Sınıflandırılması

Glokomun etiyolojisine ve oluşum mekanizmalarına göre yapılmış çeşitli sınıflandırmaları mevcuttur. Bu kısımda etiyolojisine göre yapılan sınıflandırma verilmektedir (153):

1. Primer açık açılı glokom
2. Primer açı kapanması glokomu
 - a. Pupiller blok ile primer açı kapanması glokomu
 - b. Pupiller bloğun eşlik etmediği primer açı kapanması glokomu
3. Çocukluk çağı glokomları
4. Sekonder glokomlar
 - a. Steroid tedavisi sonrası gelişen Glokom
 - b. Psödoeksfolyasyon Sendromu
 - c. Pigment Dispersiyon Sendromu
 - d. Neovasküler glokom
 - e. Lens hastalıklarına bağlı glokom
 - f. Oküler inflamasyona bağlı gelişen glokom
 - g. Episkleral venöz basınç artışına bağlı gelişen glokom
 - h. Travmaya sekonder gelişen glokom
 - i. Cerrahiye sekonder gelişen glokom
 - j. Schwartz Sendromu
 - k. İridokorneal endotelial sendrom
 - l. İntraoküler tümörlere bağlı gelişen glokom

2.2.9. Glokomun Tedavisi

Glokomda değiştirilebilir tek ve en önemli risk faktörü yüksek göz içi basıncıdır. Bu nedenle glokoma yönelik tedaviler GİB'yi düşürmeye yöneliktir. Her hastanın hedef göz içi basıncı hesaplanmalı ve bu değere ulaşmaya yardımcı tedaviler her hastaya özel bir şekilde planlanmalıdır.

Hedef göz içi basıncı glokomun ilerlemesine neden olmayan GİB değeridir ve bütün hastalarda bireysel olarak ayarlanması gereklidir (154).

Glokom tedavisi temel olarak medikal tedavi, lazer tedavisi ve cerrahi tedavi olarak 3 ayrı grupta ele alınabilir.

2.2.9.1. Glokomda Tıbbi Tedavi

Glokom hastasına tedavi yaklaşımında öncelikli basamak medikal tedavidir. Tedavi risklerinin az olması, hasta uyumunun daha kolay sağlanabilmesi ve etkin bir şekilde GİB düşüşünün sağlanabilmesi medikal tedavinin ilk planda düşünülmesini sağlar. Medikal tedavi topikal veya sistemik olarak yapılabilir. Çeşitli ilaç grupları hastanın durumu ve GİB seviyelerine göre tek başına veya kombinasyonlar halinde kullanılabilir. Tedaviye uyum, ilaç yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve hastanın mevcut sistemik hastalıkları tedavi seçimini ve başarısını etkiler. Glokomun medikal tedavisinde kullanılabilen ilaç grupları şu şekilde sıralanabilir:

- Beta blokerler
- Prostaglandin analogları
- Karbonik Anhidraz İnhibitörleri
- Hiperozmotik ajanlar
- Sempatomimetikler
- Parasempatomimetikler

Bu ilaçların çoğu topikal olarak kullanılırken hiperosmotik ajanlar genellikle sistemik etkiyle GİB'yi düşürmek için tercih edilir. Karbonik anhidraz inhibitörleri ise hem topikal hem sistemik olarak tedavide tercih edilebilir.

2.2.9.2. Glokomda Lazer Tedavisi

Glokomda lazer tedavi seçeneği medikal tedaviye uyum sağlanamayan olgularda ve medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilebilir. Hastanın durumuna ve glokom tipine göre farklı şekillerde yapılabilir:

a) Lazer Trabeküloplasti

b) Lazer İridotomi

c) Lazer Periferik İridoplasti

d) Lazer Siklofotokoagulasyon

Argon lazer trabeküloplasti (ALT) ve selektif lazer trabeküloplasti (SLT) tedavilerinde amaç trabeküler ağa uygulanan lazer yardımıyla humör aközün daha rahat bir şekilde dışa akımını kolaylaştırmaktır. ALT'de Argon lazer kullanılırken SLT'de Yag lazer kullanılır. SLT tedavisi trabeküler hasarı daha az olduğu için ve tekrarlanabilme şansı olduğu için sıklıkla tercih edilir (155).

Lazer iridotomi ve periferik iridoplasti, açığı kapanması şüphesi olan hastalarda profilaksi amacıyla yapılabildiği gibi açığı kapanması glokomu olan hastalarda tedavi amacıyla kullanılan etkin bir yöntemdir.

Siklofotokoagulasyon ise görme prognozu kötü olan ve diğer tedavi yöntemlerinin etkisiz kaldığı vakalarda tercih edilebilmektedir.

2.2.9.3. Glokomda Cerrahi Tedavi

PAAG'nin tedavisinde altın standart cerrahi tedavi trabekülektomidir. Trabekülektominin postoperatif hipotoni, katarakt, bleb enfeksiyonu gibi komplikasyonları mevcuttur. Trabekülektominin uygun olmadığı durumlarda uygulanmak üzere çeşitli cerrahiler mevcuttur. Bu yöntemlerde humör aközün gözü terk ettiği klasik dışa akım yolları kullanılmaktadır. Günümüzde 5-fluorourasil ve mitomisin C gibi antifibrinolitik ajanların kullanıma girmesiyle glokomun cerrahi başarısında artış görülmüştür (157).

a- Penetran cerrahi yöntemler

- Trabekülektomi
- Trabekülotomi
- İridektomi
- İridenkleizis
- Scheie ameliyatı
- Elliot trepenasyonu

b- Penetran olmayan cerrahi yöntemler

- Derin sklerektomi

- Viskokanalostomi



c- Siklodestrüktif yöntemler

- Siklokrioterapi
- Siklofotokoagülasyon
- Siklodiatermi
- Sikloanemizasyon

d- Seton cerrahisi

Valvsiz olanlar: Episkleral bölgeye serbest aköz akımına izin verirler.

- Baerveldt implantı
- Molteno implantı
- Schocket implantı

Valvli olanlar: Aköz akımının belli sınırlar içerisinde tutulmasını sağlayan sistemlerdir. Valv, membran veya rezistan matriks içerirler.

- Ahmed valvi
- Joseph valvi
- Optimed valvi
- White valvi
- Krupin valvi

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA ve GÖNÜLLÜLERİNİN SEÇİMİ

Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda değerlendirilen Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 62 Takayasu arteriti hastası dâhil edildi. Hasta grubundan 55 kadın ve 7 erkek hasta çalışmaya alındı, katılımcıların yaş ortalamaları 45.31 ± 13.42 (18-74) olarak saptandı. Kontrol grubu için ise göz sağlığı taraması için gönüllü olarak başvuran 51 sağlıklı birey kabul edildi. Kontrol grubuna 48 bayan ve 3 erkek katılımcı dâhil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalamaları 45.53 ± 10.13 (20-70) olarak saptandı. Çalışmadaki bütün hastaların her iki gözü çalışmaya dâhil edildi. Tüm olgulardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (30.10.19. Karar no: 2019/0413) alındı.

Katılımcıların araştırmaya dâhil edilmekriterleri:

- a. Takayasu Arteriti grubu için araştırmaya dâhil edilme kriterleri:
 - 18 yaş üzeri olmak
 - American College of Rheumatology tarafından tanımlanan Takayasu arteriti sınıflandırma kriterlerini sağlamak
 - Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek kronik bir göz hastalığı olmamak (kronik blefarit, mevsimsel allerjik konjonktivit dışında)
 - Yüksek refraktif kusuru olmamak (+6 hipermetropi ve -6 miyopi arası refraktif aralık içerisinde olmalı)

b. Kontrol grubunun araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

- 18 yaş üzeri olmak
- Herhangi bir kronik sistemik hastalığı olmamak (Diyabet, sistemik hipertansiyon, kardiak problem, nörolojik hastalık gibi)
- Kronik bir göz hastalığı olmamak (Refraktif kusur, kronik blefarit, mevsimsel allerjik konjonktivit dışında)
- Glokom hastalığı olmamak
- Yüksek refraktif kusuru olmamak (+6 hipermetropi ve -6 miyopi arası refraktif aralık içerisinde olmalı)

3.2 HASTALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRMELERİ

Takayasu arteritli hastaların tanı aldıktan sonraki hastalık süreleri, diyabet varlığı, sistemik hipertansiyon varlığı, kullandıkları ilaçlar, amorozis fugax öyküsü ve geçirilmiş episklerit/sklerit öyküsü sorgulandı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin detaylı oftalmolojik muayenesi yapıldı. Tüm katılımcılara tashihsiz ve tashihli görme muayenesi yapıldı, otomatik refraktometri değerleri kaydedildi. Direkt ve indirekt ışık refleksleri kontrol edildi. Biyomikroskopik ön segment muayenesi ardından Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB değerleri ölçüldü ve Canon temassız tonometri (TX-20p full auto non-contact tonometer, Canon, Tokyo, Japan) cihazına aitpakimetriyle ölçümü yapılan santral kornea kalınlıkları not edilerek GİB değerlerinin santral kornea kalınlıklarına göre düzeltilmesi yapıldı. Çalışmaya dâhil olan tüm bireylere Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) görme alanı cihazı ile 24/2 SITA-Standart protokolüne göre görme alanı testi uygulandı. Ardından hastaları pupil dilatasyonunu sağlamak amacıyla fenilefrin ve tropikamid damlaları uygulandı. Pupil dilatasyonu sonrasında lens ve arka segment yapıları biyomikroskopik olarak incelendi. Fundus muayenesinde tespit edilen Takayasu retinopati evrelemesi Uyama-Asayama sınıflamasına göre, Hipertansif retinopati evrelemesi Keith Wagener Barker sınıflamasına göre yapıldı. Tüm hastaların ve gönüllülerin pupil dilatasyonu sağlanmış şekilde Heidelberg Spectralis OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile makula ve optik sinir başı çekimleri ve analizleri yapıldı.

Sonrasında Zeiss Visucam 524 fundus kamerası (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) yardımıyla tüm hasta ve sağlıklı bireylerin fundus fotoğrafları dökümantasyon amacıyla çekilerek kayıt altına alındı. Takayasu retinopatisi düşünülen dört hastada aynı cihaz yardımı ile hastalığın uygun derecelendirilmesi ve ek patolojileri dışlamak amacı ile fundus fluorescein anjiyografisi çekildi.

3.3 GÖRME ALANI

Çalışmaya katılan tüm hasta ve gönüllülere Humphrey Field Analyzer (HFA-3. Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) görme alanı cihazı ile 24/2 SITA-Standart protokolüne göre görme alanı testi yapıldı (Resim 3.1). Çekim öncesi hastalara test açık bir şekilde anlatıldı ve test uygulaması için gerekli uygun ortam sağlandı. Bütün çekimler aynı kişi (AV) tarafından yapıldı. Test yaklaşık 33 cm mesafeden yapıldığı için 45 yaş üstündeki hastalarda yaşa göre yakın düzeltme yapılarak görme alanı testi uygulandı.



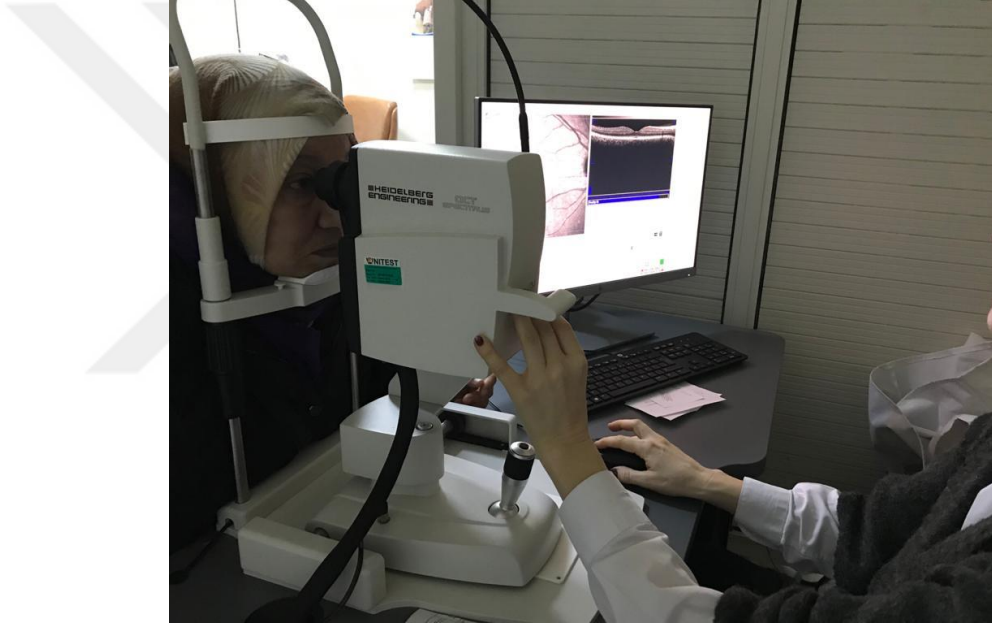
Resim 3.1: Görme alanı testi uygulaması.

Güvenilir olmayan görme alanı sonuçları tekrarlanarak öğrenme etkisiyle daha güvenilir sonuçlar elde edilmeye çalışıldı. Fiksasyon kayıpları oranının %30'u, yanlış negatif ve yanlış pozitif cevap oranının %20'yi geçen

görme alanları değerlendirilme dışı bırakıldı. Görme alanı verilerinin değerlendirilmesinde Humphrey Statpac istatistik programının yaş veri tabanına göre ayarlanmış MD ve PSD verileri kullanıldı.

3.4 OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

Çalışmaya dâhil olan bütün hasta ve sağlıklı bireylerin Heidelberg Spectralis OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile görüntüleme yapıldı (Resim 3.2) Görüntülemelerde makula ve optik sinir başı incelendi. Tüm çekimler alanında deneyimli tek bir hekim (EBK) tarafından yapıldı.



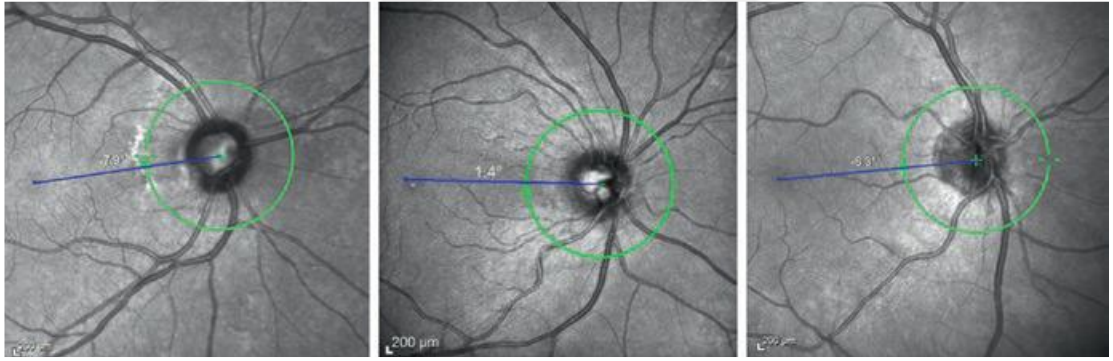
Resim 3.2: OKT cihazı ile görüntüleme.

Spectral OKT görüntülemelerinde 840 nm dalga boyu süper-lüminesan diod lazer kullanılarak 40.000 kesit/sn'lik tarama sonucu görüntülemeler elde edildi. Otomatize anatomik pozisyonlama (Automated anatomically positioning system-APS) tarama sistemi yardımı ile optik sinir başı radial ve sirküler tarama (ONH-RC) ve posterior kutup horizontal tarama (PPoleH) yapıldı. Bu tarama verileriyle optik sinir başı, RNFL ve posterior kutup ganglion hücre tabakası analizleri gerçekleştirildi.

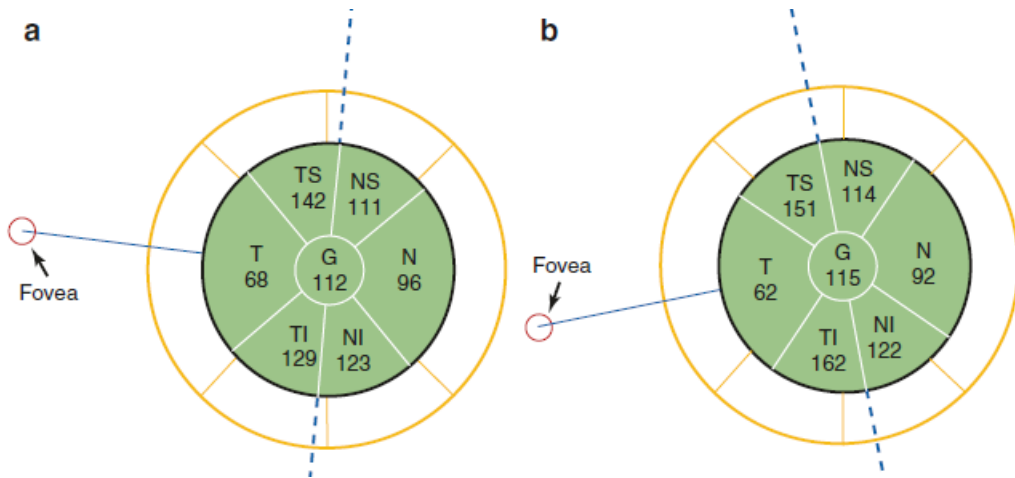
Otomatize Anatomik Pozisyonlama Sistemi (Automated anatomically positioning system-APS)

Mevcut OKT cihazlarında çekimi yapılan yapılar üzerinde belirlenmiş sabit horizontal ve vertikal akslara göre ayarlanmış superior/temporal/inferior/nasal bölgelendirmeler mevcuttur. Bu bölgelendirmeler bütün gözlerin aynı anatomik lokalizasyonda olduğu varsayılarak oluşturulmuştur. Ancak fovea merkezi ile optik sinir başı/basal membran açıklık merkezi arasında çizilen horizontal eksen bireylerde farklı açısall yerleşim gösterir ve bunu dikkate almadan yapılan ölçümler hem tekrarlayan ölçümlerde, hem de normotif data verileriyle karşılaştırıldığında yanlış ve yanıltıcı bilgiler verir (Şekil 2.5, Şekil 2.6). Otomatize Anatomik Pozisyonlama Sistemi, fovea merkezi ile optik sinir başı/basal membran açıklık merkezini her hastada tespit eder ve bu eksene FoDi veya FoBMO eksenini ismini verir.

Spectralis OKT'ye ait 'The Glaucoma Module Premium Edition Module (GMPE)' yazılımını FoBMO eksenini kullanarak APS sistemi ile çalışmaktadır.



Şekil 2.5: Tarayıcı lazer oftalmoskop (SLO) görüntüsü üzerinde fovea merkezi ile optik sinir başı/basal membran açıklık merkezi arasında çizilen horizontal eksenin 3 farklı kişide birbirinden farklı açısall yerleşim gösterdiği görülmektedir.



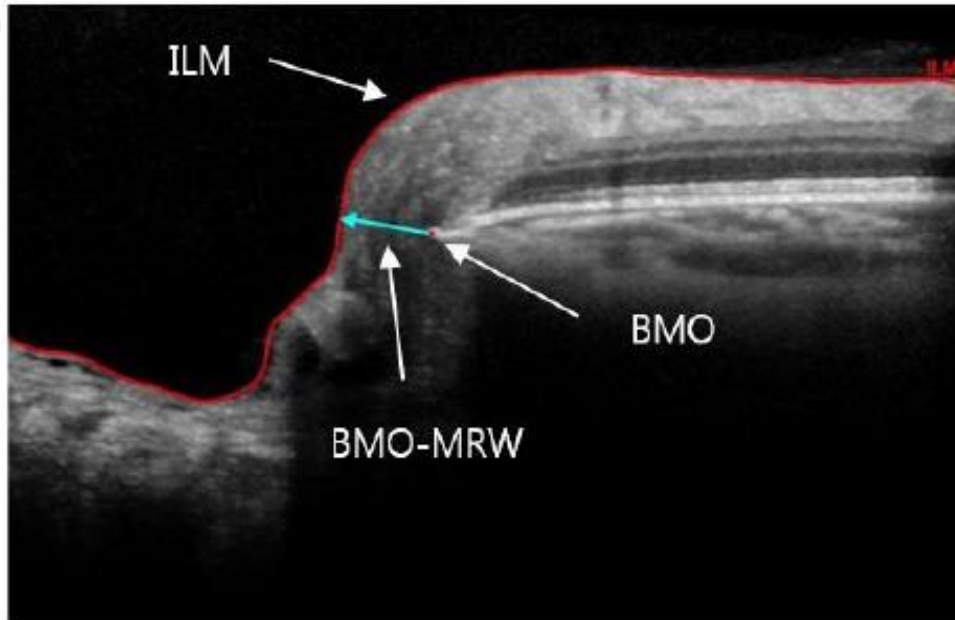
Şekil 3.1: OKT çekimlerinde anatomik farklılıklar göz ardı edilirse, bölgesel karşılaştırmalarda yanıltıcı sonuçlar elde edilir.

Mavi çizgi FoBMO eksenini göstermektedir. Şekildeki iki ayrı gözde farklı anatomik lokalizasyonlar bulunmaktadır (a ve b). Spectralis OKT'ye ait APS sistemiyle oluşturulmuş veriler görülmektedir. Eğer ölçümlerde sarı çizgilerle gösterilen sabit horizontal ve vertikal eksenler kullanılsaydı, bölgeseler verilerde kayma sonucu normal bir doku incelmış veya incelmış bir doku normal olarak değerlendirilebilirdi.

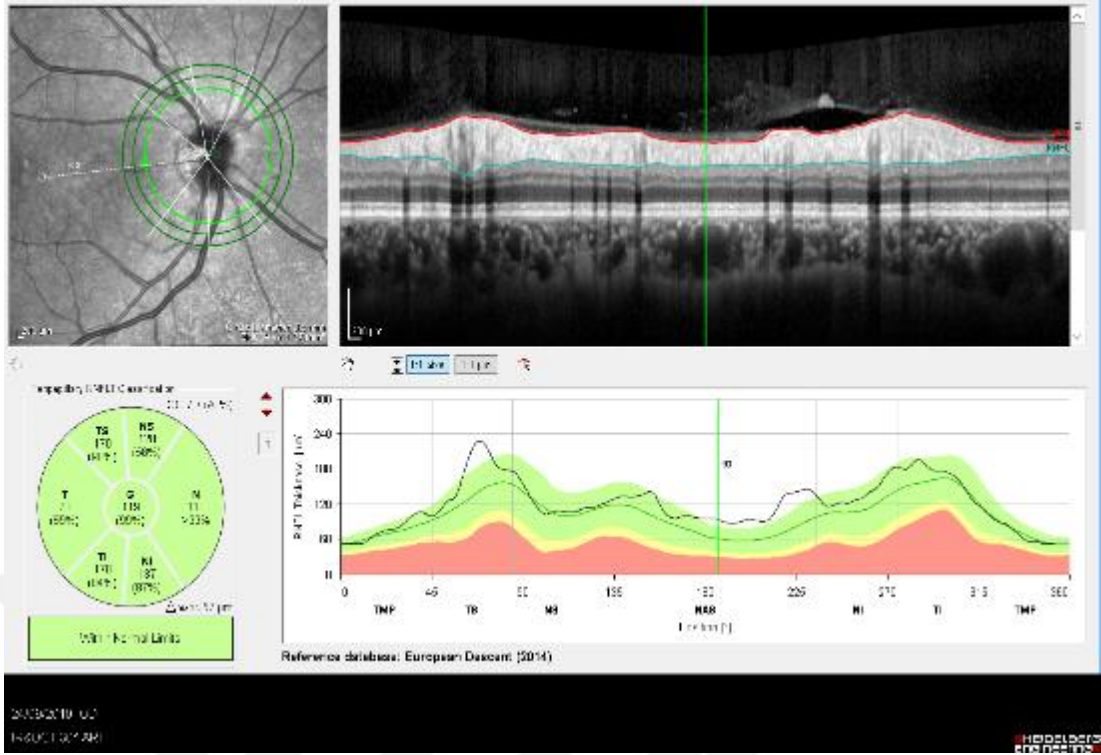
3.4.1. Peripapiller Bölgenin Değerlendirilmesi

Hastaların RNFL analizi, Bruch membran açıklıklarının merkezi noktasını merkez alan 3.5 mm'lik daireden elde edilen 256 veri kullanılarak yapıldı. Sirküler taramanın yanında optik sinir başından 24 radial eşit uzaklıkta tarama ile de optik sinir başı analizi yapıldı. Taramalardan elde edilen Bruch membran açıklıkları ile optik sinir başına ait internal limitan membran (İLM) arasındaki uzaklık nöroretinal kenarın değerlendirilmesinde kullanıldı (Bruch membran açıklığı-Minimal nöroretinal kenar genişliği, BMO-MRW) (Şekil 3.2).

ONH-RC çekimleri ile cihazın kendine ait GMPE yazılımı kullanılarak tüm bireylere RNFL ve BMO-MRW görüntülemeleri superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonasal, nasal, superonasal kadranları ve global ölçümü sağlayacak şekilde yapıldı (Şekil 3.2-3.3).



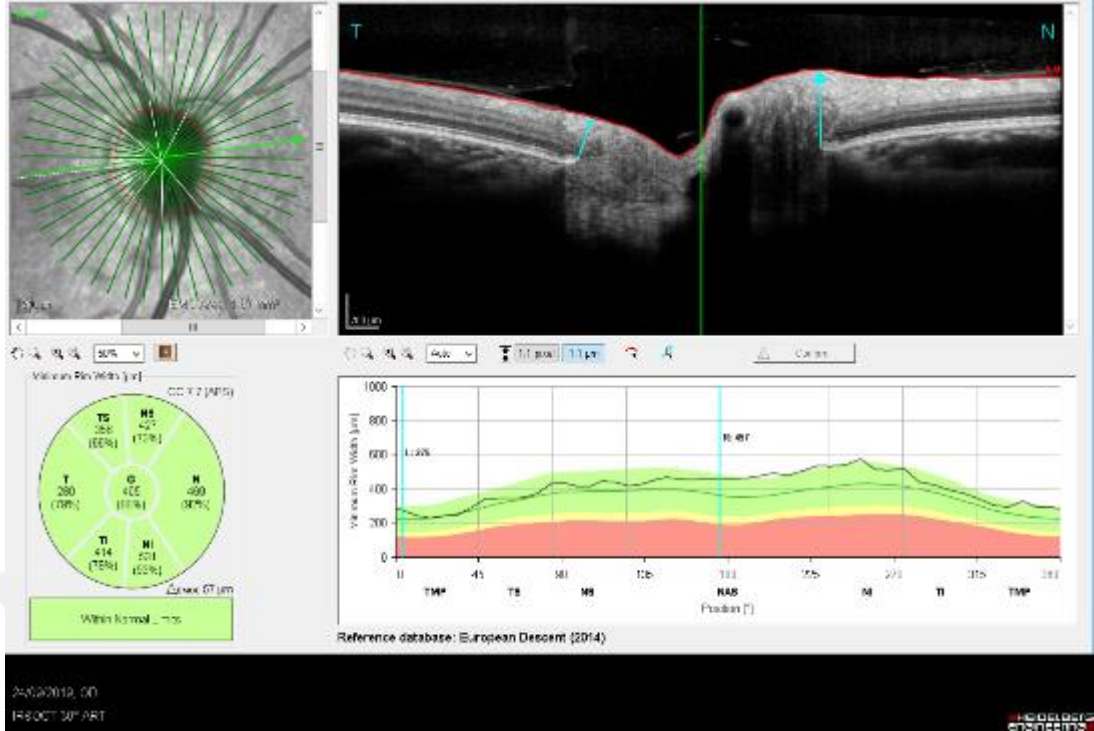
Şekil 3.2: B-scan görüntüde BMO ile İLM arasındaki minimum mesafe ölçümü (BMO-MRW) gösterilmektedir. (BMO: Bruch membran açıklığı, İLM: İnternal limitan membran).



Şekil 3.3: Takayasu arteritli hastamıza ait peripapiller RNFL görüntülemesinde superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonasal, nasal, superonasal kadrantlara ve global ölçüme ait veriler izlenmektedir.

3.4.2. Ganglion Hücre Tabakası Analizi

Çalışmaya katılan tüm bireylere fovea merkezli $30^{\circ} \times 25^{\circ}$ lik alanda PPoleH taraması yapıldı. Her bir görüntülemede FoBMO eksenine uygun bir şekilde 61 horizontal B-scan çizgisi ile taranarak görüntüler elde edildi. Bu alanda makuladan optik diske kadar olan bölgeye ait retina kalınlık haritası çıkarıldı. Cihaza ait segmentasyon seçeneği ile retina alt tabakalarının kalınlık verileri alınarak ganglion hücre akson kompleksi kalınlığı elde edildi (Şekil 3.5). 1,3,6 mm'lik ETDRS kafes şema formatı kullanıldı.



Şekil 3.4: Aynı hastaya ait BMO-MRW görüntülemesinde superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonasal, nasal, superonasal kadrantlara ve global ölçüme ait veriler izlenmektedir.

3.4.3. Koroid Kalınlığı Değerlendirilmesi

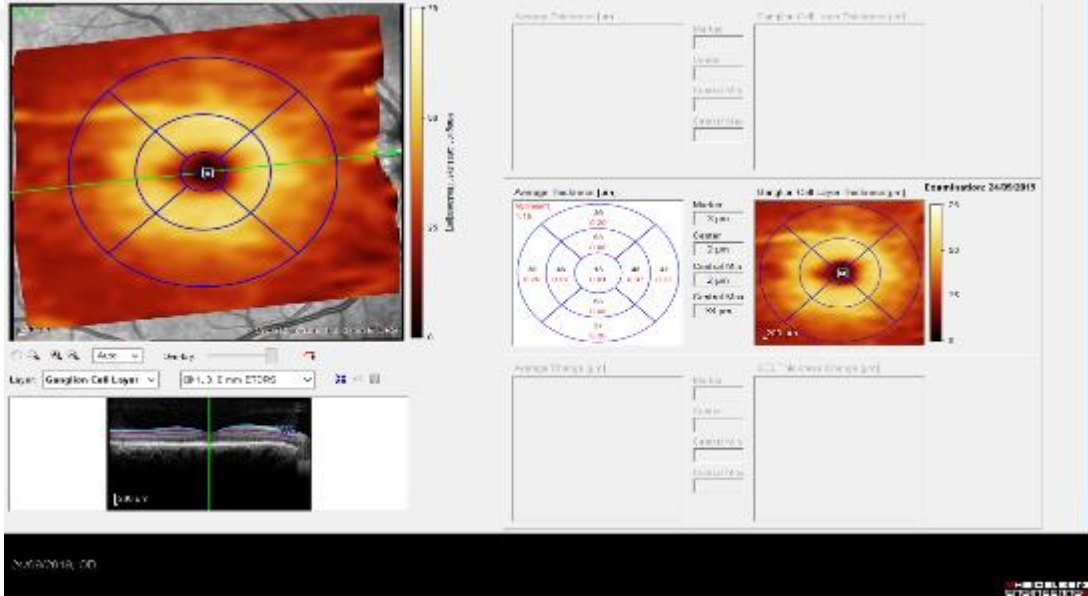
3.4.3.1. Subfoveal Koroid Kalınlığının Değerlendirilmesi

Spectralis cihazının EDI-OKT çekim modu kullanılarak hasta ve kontrol grubunun subfoveal ve parapapiller bölgelerde koroid kalınlık görüntülemeleri yapıldı. Görüntülemelerde fovea ile optik sinir başı merkezinin aynı düzlemden geçen kesitine göre ölçüm alınmasına dikkat edildi. Makula merkez alınarak EDI-OKT modunda çekimler yapıldı. Makula merkez alınarak yapılan görüntülemelerde Esen ve ark. kullandığı ölçüm yöntemi kullanılarak yapılan subfoveal koroidal kalınlığı ölçümünde; foveanın hemen altından, foveanın 500 mikron temporalından ve 500 mikron nasalından olmak üzere 3 farklı yerden manuel olarak yapıldı (156) (Şekil 3.6). Manuel ölçüm yapılırken retina pigment epitelini gösteren hiperreflektif bantın dış kenarı ile skleral hiperreflektivitenin iç sınırı arasındaki mesafe ölçüldü.

3.4.3.2. Peripapiller Koroid Kalınlığının Değerlendirilmesi

Optik disk merkez alınarak EDI-OKT modunda görüntü üzerinden ölçümler yapıldı. Koroidal kalınlık ölçümü BMO'dan 500 ve 1000 mikron uzaklıktaki temporal ve nasal bölgeden olacak şekilde 4 farklı ölçüm manuel olarak alındı (156) (Şekil 3.7). Manuel ölçüm yapılırken retina pigment epitelini gösteren hiperreflektif bantın dış kenarı ile skleral hiperreflektivitenin iç sınırı arasındaki mesafe ölçüldü.

Optik sinir başı EDI-OKT görüntülemesi üzerinden ayrıca lamina kribroza kalınlığı, prelaminar doku kalınlığı ve optik sinir başı boyutunun manuel ölçümü de yapıldı (Şekil 3.7).



Şekil 3.5: PPoleH görüntülemesinin segmentasyonu ile elde edilen Ganglion hücre tabakası (GHT) analizi.

3.4.4. Optik Sinir Başının Değerlendirilmesi

3.4.4.1. Lamina Kribroza Kalınlığının Değerlendirilmesi

Optik sinir başı EDI-OKT görüntülemesi üzerinden lamina kribroza kalınlığının manuel ölçümü yapıldı (Şekil 3.7).

Lamina kribroza kalınlık ölçümü yapılırken optik sinir başının santralinden geçen horizontal B-scan kesiti üzerinden optik disk çukurlaşmasının altına denk gelen bölgedeki yoğun hiperrefleksiyon veren anterior ve posterior sınır birbirine paralel olacak şekilde işaretlenerek aradaki mesafe ölçüldü. Yapılan bir çalışmada lamina kribroza kalınlıklarının bölgesel farklılık

göstermediği izlendiği için lamina kribroza ölçümü esnasında özellikli bir lokalizasyon tercih edilmedi (158).

3.4.4.2. Prelaminar Doku Kalınlığının İncelenmesi

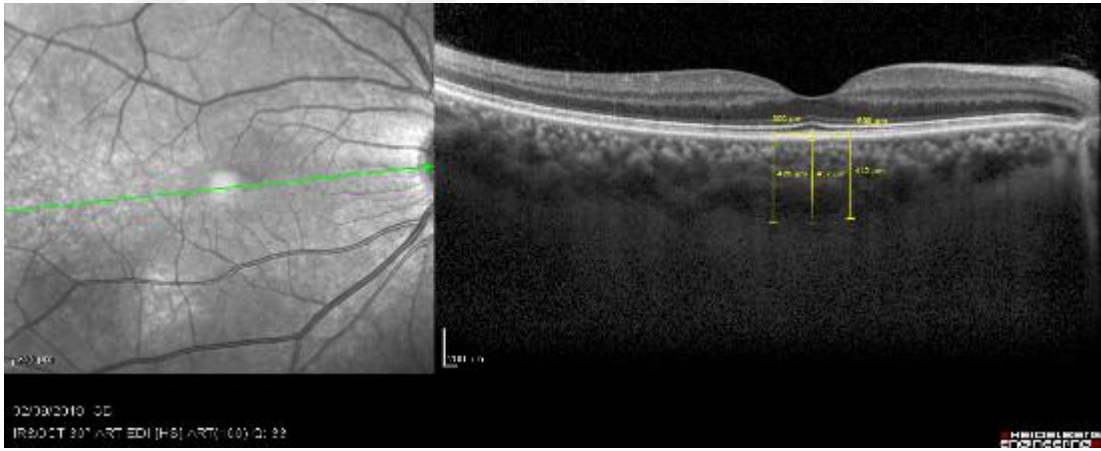
Optik sinir başı EDI-OKT görüntülemesi üzerinden prelaminar doku kalınlığının manuel ölçümü yapıldı.

Prelaminar doku kalınlığı lamina kribrozanın anterior sınırına çizilmiş horizontal çizginin önünde kalan dokunun manuel ölçümü ile hesaplandı. Bu ölçüm prelaminer dokunun en az olduğu bölgeden ve optik sinir başı santralinden olmak üzere 2 farklı yerden yapıldı (Şekil 3.7).

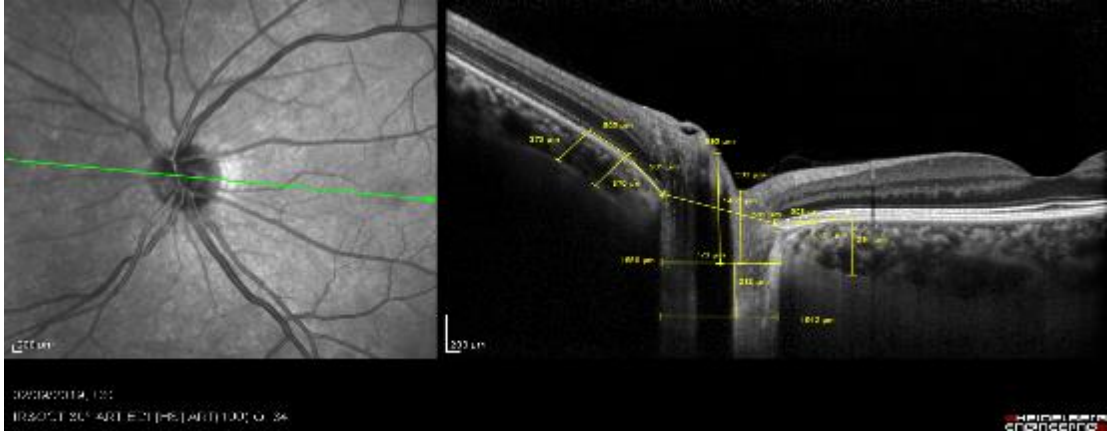
3.4.4.3. Optik Sinir Başı Boyutu

Optik sinir başı EDI-OKT görüntülemesi üzerinden optik sinir başı boyutunun manuel ölçümü yapıldı.

Optik sinir başı boyutu kesit üzerinden temporal ve nasal Bruch membran açıklıklarının arasındaki mesafe ölçülerek hesaplandı (Şekil 3.7).



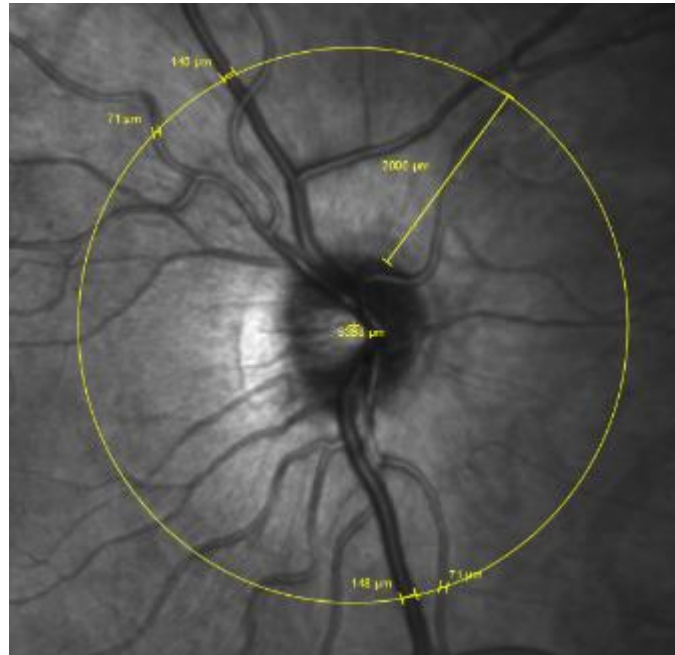
Şekil 3.6: Subfoveal koroidal kalınlığın manuel ölçümü.



Şekil 3.7: Peripapiller koroidal kalınlık, Lamina kribroza kalınlığı, Prelaminar doku kalınlığı ve optik sinir başı boyutunun manuel ölçümü.

3.5 RETİNAL DAMAR KALİBRESİ ÖLÇÜMLERİ

Heidelberg Spectralis OKT cihazı ile çekilen tarayıcı lazer oftalmoskop (SLO) görüntüsü üzerinden damar kalınlık ölçümü yapıldı. Ölçümler için optik sinir başını merkez alan optik disk sınırınının 2 mm uzağından geçen çember üzerindeki superior ve inferior kadranlardaki en kalın 2 arter ve 2 ven seçildi ve kalınlık ölçümleri manuel olarak yapıldı (Şekil 3.8). Her bir gözün ölçüm değerlerinin tespiti için o göze ait en kalın iki arterin kalınlık ortalaması arter kalınlığı, o göze ait 2 venin kalınlık ortalaması da ven kalınlığı değeri olarak kabul edildi.



Şekil 3.8: Tarayıcı lazer oftalmoskop görüntüsü üzerinden damar kalınlıklarının manuel ölçümü.

3.6 FUNDUS FOTOĞRAFI VE FUNDUS FLUORESEİN ANJİYOĞRAFI

Çalışmaya dâhil olan bütün bireylerin fundus fotoğrafları Zeiss Visucam 524 fundus kamerası (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) cihazı yardımıyla çekilerek kayıt altına alındı. Çekimlerde her bir gözden makula ve optik disk görüntülemeleri cihazın otofokus özelliği kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm hastaların fundus muayeneleri ve fundus fotoğrafları üzerinden retinopati evrelemeleri, Takayasu arteriti konusunda deneyimli bir oftalmolog tarafından (FE) belirlendi. Takayasu retinopatisi saptanılan 4 olguda hastalığın uygun evrelenebilmesi amacı ile aynı fundus kamera cihazı kullanılarak ayrıca fundus fluoresein anjiyografisi çekildi.



Resim 3.3: Takayasu arteritli hastaya ait sağ ve sol fundus fotoğrafı görüntüleri.



Resim 3.3: Takayasu arteritli hastaya ait FFA görüntüsünde venöz yapısal değişiklikler dikkat çekmektedir.

3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizlerde hastaların her iki gözü çalışmaya dâhil edilmiştir ancak ikili organ kaynaklı yanlılık (double-organ bias) oluşmaması amaçlanarak istatistiksel analizlerde hasta grubunun sağ gözleri kontrol grubunun sağ gözleriyle, hasta grubunun sol gözleri kontrol grubunun sol gözleriyle karşılaştırılmıştır ve bütün veriler iki ayrı analiz şeklinde sunulmuştur (159).

Kategorik veriler sayı ve yüzdelerle birlikte sunulmuştur. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren sürekli veriler için ortalama, standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerleri ile birlikte sunulmuştur.

Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. İki grup arası karşılaştırmalarda; parametrik özellik gösteren sürekli veriler için t testi; parametrik özellik göstermeyen sürekli veriler için Mann-Whitney U testi

kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher Exact testi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında, 0.05'in altında bulunan p değerleri anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için İstanbul Üniversitesi tarafından lisanslı IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanılmıştır.



BULGULAR

4.1 KLİNİK BULGULAR

Çalışmaya 62 Takayasu arteriti hastası (55 kadın, 7 erkek, yaş ortalaması: 45.3 ± 13.4 yıl) ve 51 sağlıklı kontrol (48 kadın, 3 erkek, yaş ortalaması: 45.5 ± 10.1 yıl) dahil edildi. Hastalar ile kontrollerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları benzerdi. Hastaların büyük çoğunluğu (%88.7) kadınlardan oluşmaktaydı. Takayasu arteriti hastalarında ortalamahastalık süresi 9.8 ± 5.8 yıl (1-23) olarak saptandı. Görme keskinliğinde azalma tespit edilen 12 hastadan; 9 hastada görme azalmasına neden olan sebep katarakt iken, sadece 1 hastada retinopatiye bağlı görme azalması izlendi. İleri evre Takayasu retinopati bulgusu ve buna bağlı görme azalması izlenen hastanın tedavisi devam etmekteydi. Hastalara ait 124 göz değerlendirildiğinde 26 gözde (%21) kataraktın mevcut olduğu, 10 gözde (%8) ise katarakt ameliyatı geçirilmiş olduğu görüldü. Hastaların temel epidemiyolojik bilgileri, eşlik eden sistemik hastalık ve kullanılan ilaçlar ile ilgili temel bilgileri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

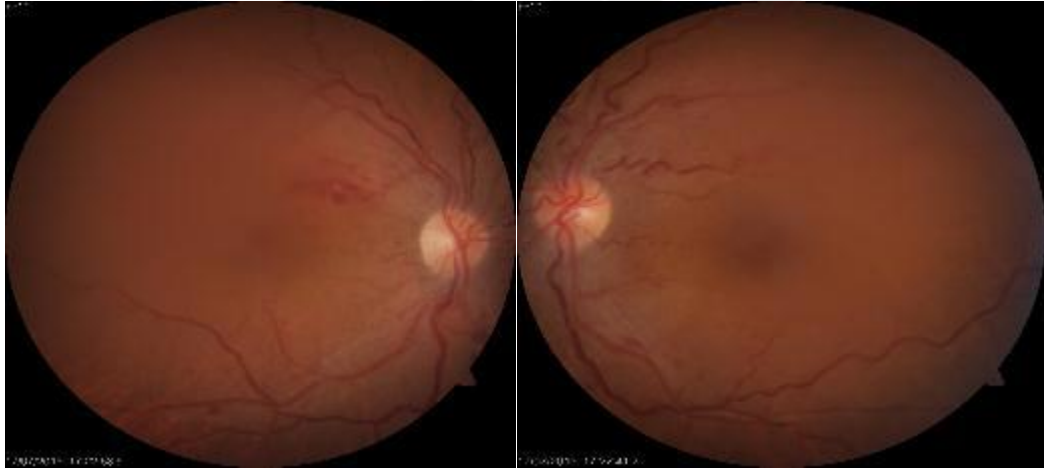
Hastalarda en sık izlenen arka segment tutulumu hipertansif retinopati olarak saptandı. Hipertansif retinopati bulgusu 91 gözde (%73.4) izlenirken, 4 hastada (%6.5) bilateral tutulumla seyreden Takayasu retinopatisi izlendi. Takayasu retinopatisi tanımlı hastalara fundus fluorescein anjiyografi yapılmış olup bunlardan 3 hastada (%4.8) evre-1 Takayasu retinopatisi, 1 hastada (%1.6) evre-3 Takayasu retinopatisi tespit edildi. Evre-3 Takayasu retinopatisi bulunan hastanın her iki gözünde optik diskte hiperfloresans, seyrek yerleşimli mikroanevrizmalar, arka kutupta hemoraji alanında erken fazda başlayıp geç fazda artan sızıntı ve nasalde küçük bir iskemik alan saptandı. Hastaya ait fundus fotoğrafı ve FFA görüntüleri Resim 4.1, 4.2 ve

Bulgular

4.3'de gösterilmiştir. Aynı hastanın sağ gözünde nörosensöryel dekolmanın eşlik ettiği kistoid maküler ödem görülmesi üzerine hastaya intravitreal steroid tedavisi uygulandı. Hastaların göz muayene bulguları ve hastalarda tespit edilen katarakt, hipertansif retinopati ve Takayasu retinopati evrelerinin dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmektedir.

6 hastada (%9.7) amorozis fugax öyküsü, 2 hastada (%3.2) sklerit öyküsü bulunmaktaydı. Fuchs üveiti tanılı 1 hasta antiglokomatöz topikal tedavi almaktaydı. Bunun dışında 2 hastaya normotansif glokom tanısı konularak antiglokomatöz tedavi başlandı.

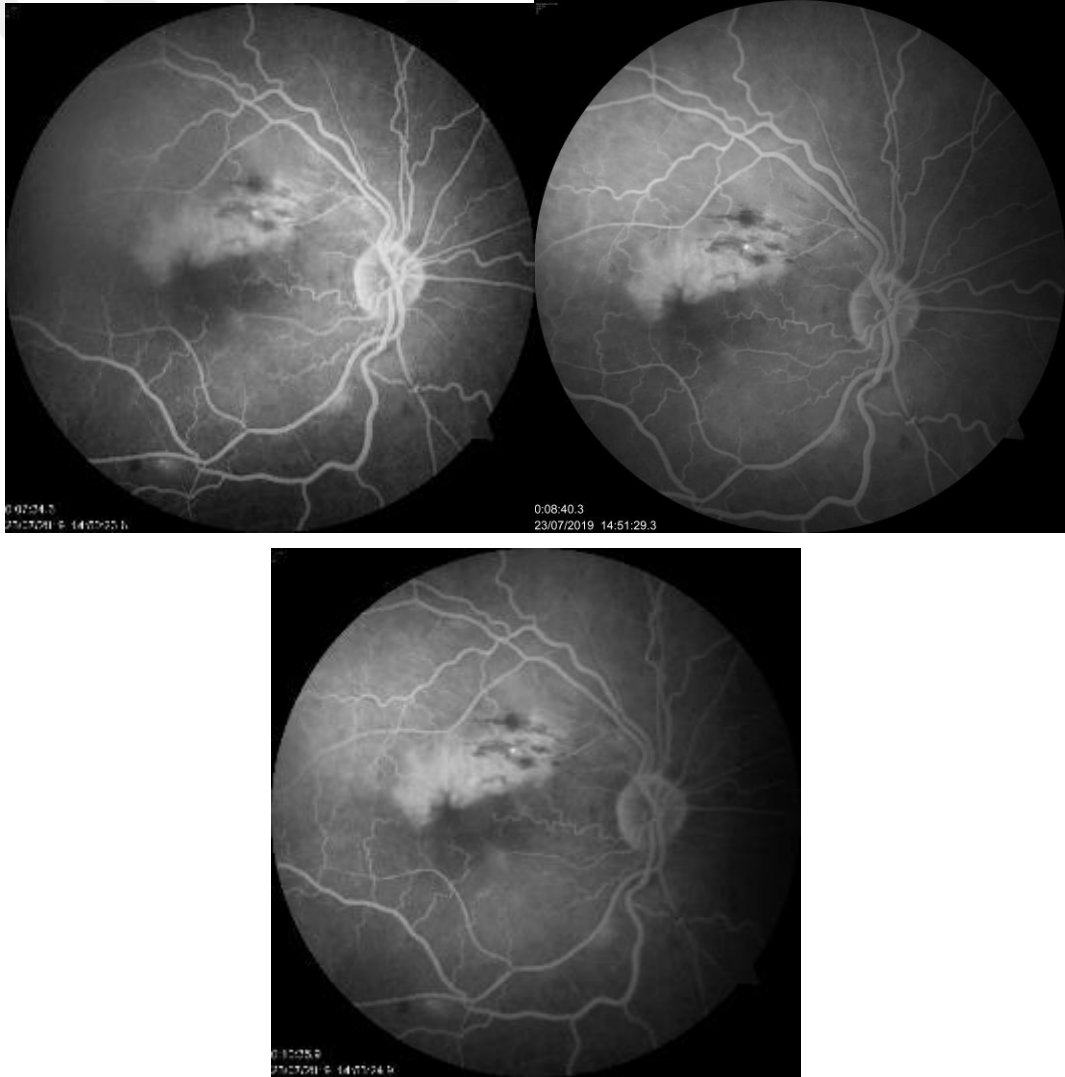
Hastalığın tedavisinde tercih edilen immunsupresif ajanlar Azatiopürin, Leflunomid, anti-TNF grubu ilaçlar, steroid ve Metotreksat idi. Bunlardan steroid (%37.10) ve Azatiopürin (%32.3) en sık kullanılan ilaç grubunu oluşturmaktaydı. Hastalarımız ayrıca antihipertansif ve antiagregan tedavisi almaktaydı. Tedavide kullanılan ajanların kullanım yüzdeleri Tablo 4.1'de gösterilmektedir.



Resim 4.1: Evre-3 Takayasu retinopatisi bulunan hastaya ait sağ ve sol fundus fotoğrafı görüntüleri. Her iki gözde arteriyel ve venöz dilatasyon ve tortiozite artışı görülmektedir. Sağ gözde superior arkad inferiorunda, sol gözde inferior arkad superiorunda intraretinal hemorajik alan izlenmektedir.

Tablo 4.1: Takayasu arteriti hastalarına ait genel bilgiler.

| | |
|---|-----------------------|
| Yaş (yıl ±SD) | 45.31 ± 13.42 (18-74) |
| Cinsiyet (K:E) | 55:7 |
| Hastalık süresi (yıl ±SD) | 9.8 ± 5.8 (1-23) |
| Hipertansiyon, n (%) | 35 (%56.5) |
| Diyabet, n (%) | 10 (%16) |
| <u>Kullanılan immünosupresif ilaçlar</u> | |
| Azatiopürin, n (%) | 20 (%32.3) |
| Steroid, n (%) | 23 (%37.1) |
| Anti-TNF, n (%) | 14 (%22.6) |
| Leflunomid, n (%) | 14 (%22.6) |
| Metotreksat, n (%) | 9 (%14.5) |
| <u>Kullanılan diğer ilaçlar</u> | |
| Anti-hipertansif, n (%) | 39 (%62.9) |
| Anti-agregan, n (%) | 42 (%67.7) |

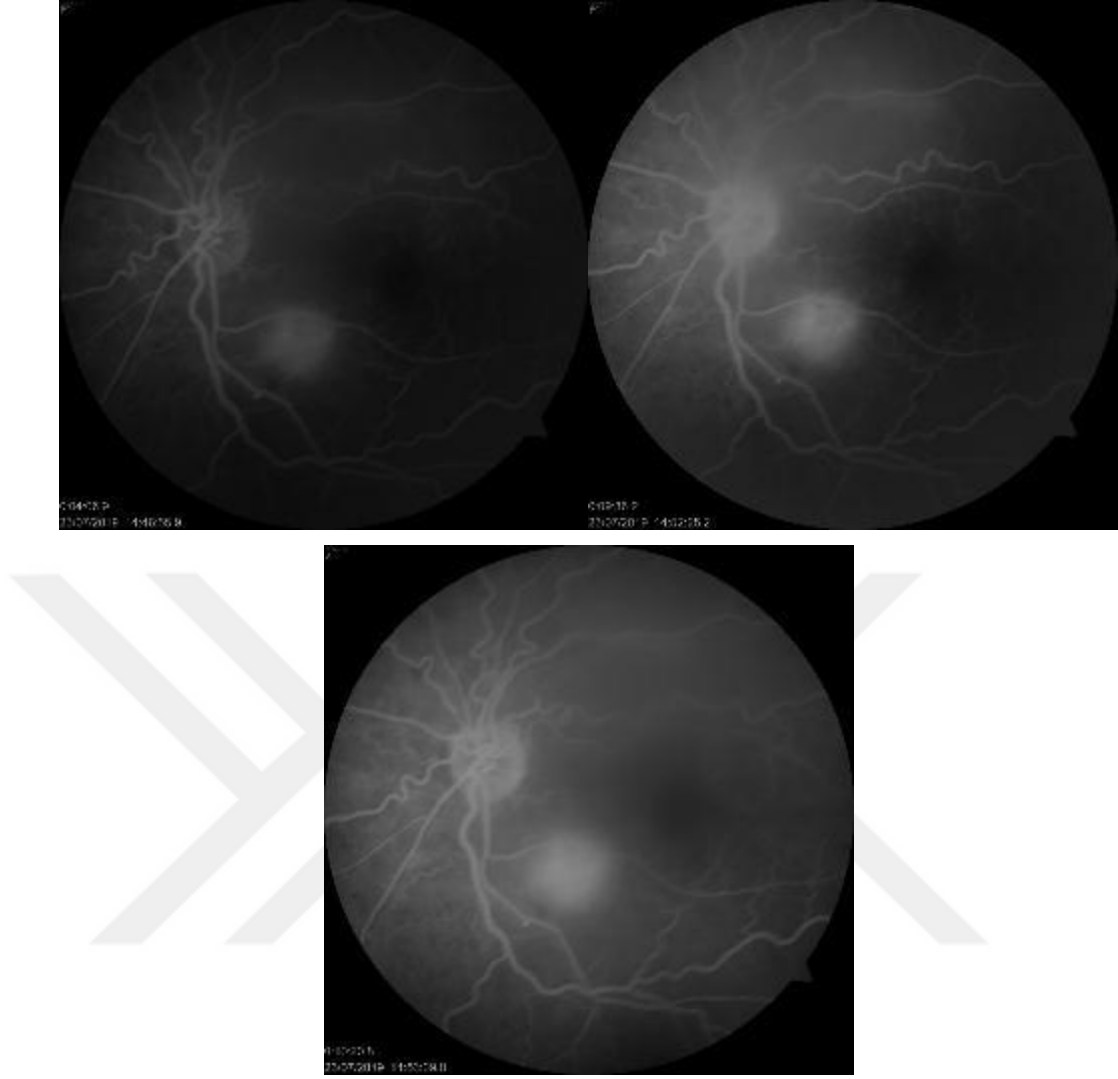


Resim 4.2: Evre-3 Takayasu retinopatili hastanın sağ gözüne ait erken, orta ve geç faza ait FFA görüntüleri izlenmektedir. Optik diskte hafif hiperfloresansın erken fazda başlayıp geç faza doğru azaldığı görülmektedir. Hemoraji alanında erken fazda başlayıp geç fazla artan sızıntı alanı dikkat çekmektedir.

Tablo 4.2: Takayasu arteriti hastalarında ve kontrol grubuna ait göz bulguları.

| | | | |
|--|--------------------|--------------------|-------|
| Görme keskinliği (Snellen \pm SD) | | | |
| - Sağ | 0.96 \pm 0.19 | 1 \pm 0.07 | 0.048 |
| - Sol | 0.92 \pm 0.26 | 1 \pm 0.06 | 0.038 |
| Göz içi basıncı (mmHg \pm SD) | | | |
| - Sağ | 16.03 \pm 2.72 | 16.71 \pm 2.86 | 0.203 |
| - Sol | 15.71 \pm 2.23 | 17.33 \pm 2.70 | 0.004 |
| Santral kornea kalınlığı (μ m \pm SD) | | | |
| - Sağ | 540.19 \pm 30.33 | 551.18 \pm 31.66 | 0.091 |
| - Sol | 541.85 \pm 31.94 | 552.20 \pm 26.14 | 0.113 |
| Ortalama sferik kırma kusuru (D \pm SD) | | | |
| - Sağ | -0.05 \pm 1.74 | -0.27 \pm 1.33 | 0.66 |
| - Sol | -0.04 \pm 2.73 | -0.18 \pm 1.24 | 0.581 |
| Katarakt, n (%)* | | | |
| - Yok | 88 (71) | 102 (100) | |
| - PSC katarakt | 22 (17.7) | 0 (0) | - |
| - NK katarakt | 4 (3.2) | 0 (0) | - |
| - Psö dofakik | 10 (8) | 0 (0) | - |
| Takayasu Retinopatisi, n (%) | | | |
| - Evre 1 | 3 (4.9) | 0 (0) | - |
| - Evre 2 | 0 (0) | 0 (0) | - |
| - Evre 3 | 1 (1.6) | 0 (0) | - |
| - Evre 4 | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Hipertansif Retinopati, n (%)* | | | |
| - Evre 1 | 7 (5.6) | 0 (0) | - |
| - Evre 2 | 84 (67.8) | 0 (0) | - |
| - Evre 3 | 0 (0) | 0 (0) | - |
| - Evre 4 | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Glokom, n (%)** | | | |
| | 3 (4.8) | 0 (0) | - |
| Oküler iskemik sendrom, n (%) | | | |
| | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Non-arteritik iskemik optik nöropati, n (%) | | | |
| | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Üveit, n (%) *** | | | |
| | 1 (1.6) | 0 (0) | - |

SD: standart sapma, *Bu belirtilen sayılar grup içerisindeki göz sayılarını ifade etmektedir. **1 olguda Fuchs üveitine bağlı glokom, 2 olguda normotansif glokom izlendi, ***Fuchs üveiti, Takayasu retinopatisi tüm hastalarda simetrik olduğu için sadece hasta sayısı verilirken, hipertansif retinopatide ise asimetric tutulumlar izlenebilmiştir.



Resim 4.3: Evre-3 Takayasu retinopatili hastanın sol gözüne ait erken, orta ve geç faza ait FFA görüntüleri izlenmektedir. Optik diskte hafif hiperfloresans ve hemoraji alanında erken fazda başlayıp geç fazda artan sızıntı izlenmektedir.

4.2 RETİNOPATİ DURUMU İLE HASTALIK SÜRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hastalık süresi ile arka segment bulguları arasındaki ilişkiye bakacak olursak sağ ve sol gözler ayrı değerlendirildiğinde hipertansif retinopati görülen hastalarda hastalık süresinin daha uzun olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi. (p:0.535; p: 0.286) (Tablo 4.3)

Takayasu retinopatisi olan hastalarda ortalama hastalık süresinin Takayasu retinopatisi olmayan bireylere kıyasla daha uzun olduğunu izlememize karşılık bu gruptaki hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel analiz uygulanması anlamlı değildi.

Tablo 4.3: Hastalık süresi ile Retinopati durumu arasındaki ilişki.

| Retinopati durumu | Hastalık Süresi (yıl ±SD) | p |
|----------------------------|----------------------------------|----------|
| Sağ Hipertansif Retinopati | | |
| -Var | 10.2 ±6.1 | 0.535 |
| -Yok | 8.8 ±4.7 | |
| Sol Hipertansif Retinopati | | |
| -Var | 10.4±6 | 0.286 |
| -Yok | 8.4 ±4.9 | |
| Sağ Takayasu Retinopatisi | | |
| -Var | 10.3 ±4.3 | 0.796 |
| -Yok | 9.8 ±5.9 | |
| Sol Takayasu Retinopatisi | | |
| -Var | 10.3±4.3 | 0.796 |
| -Yok | 9.8±5.9 | |

4.3 GÖRME ALANI BULGULARI

Yapılan 24/2 SITA-standart görme alanı testinde sağ gözler değerlendirildiğinde Takayasu hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama MD değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p: 0.026). Benzer şekilde Takayasu hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama PSD değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0.009). Sol gözler değerlendirildiğinde ise benzer sonuçlar izlenmiştir.

Görme alanı testine ait veriler Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol grubunda görme alanı testi sonuçlarının kıyaslanması.

| | Hasta grubu (n=62) | Kontrol grubu (n=51) | P |
|-----------------------|--------------------|----------------------|-------|
| Sağ Göz | | | |
| - MD değeri (dB ±SD) | -3.45 ±4.4 | -1.89 ±2.5 | 0.026 |
| - PSD değeri (dB ±SD) | 3.73 ±2.9 | 2.5 ±1.9 | 0.009 |
| Sol Göz | | | |
| - MD değeri (dB ±SD) | -4.24 ±5.8 | -2.29 ±2.9 | 0.034 |
| - PSD değeri (dB ±SD) | 3.37 ±2.9 | 2.24 ±1.1 | 0.011 |

MD: Ortalama sapma, PSD: Patern standart sapma, SD: Standart sapma

4.4 KOROID KALINLIĞI BULGULARI

4.4.1. Subfoveal ve Parafoveal Koroid Kalınlığı Bulguları

Takayasu arteriti hastaları ile sağlıklı bireylerin sağ göz subfoveal koroid kalınlık ölçümleri kıyaslandığında, Takayasu arteritli hastaların sağ gözlerinde koroid kalınlığının daha ince olma eğilimi gösterdiği ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Hasta ve kontrol grubunun sol gözleri değerlendirildiğinde ise Takayasu arteritli hastalarda tüm subfoveal koroidal kalınlık ölçümlerinde koroid kalınlığının daha ince olma eğilimi gösterdiği ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Ölçümlere ait ayrıntılı bilgiler Tablo 4.5 ve 4.6'da verilmiştir.

4.4.2. Peripapiller Koroid Kalınlığı Bulguları

Sağ gözlerde peripapiller koroid kalınlık ölçümleri Takayasu arteriti olan hasta grubunda daha ince seyretmesine karşın anlamlı bir sonuç elde edilmedi. Benzer şekilde hastaların sol gözlerinde de peripapiller koroid kalınlıkları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ölçümlere ait ayrıntılı bilgiler Tablo 4.5 ve 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.5: Hasta ve sağlıklı grupta sağ gözlerde subfoveal ve peripapiller koroid kalınlıklarının karşılaştırılması.

| | Takayasu Arteriti (n=62) | Kontrol Grubu (n=51) | P |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------|
| SFCT- temporal 500 µm (µm ±SD) | 346 ±103.1 | 368.8±107.6 | 0.255* |
| SFCT- santral (µm ±SD) | 351.70 ±106.9 | 380.8±115.7 | 0.171* |
| SFCT- nasal 500µm (µm ±SD) | 338.6 ±102.1 | 361.4±113.4 | 0.266* |
| SFCT- ortalama (µm ±SD) | 345.1 ±103.9 | 371.1±114.1 | 0.211* |
| PPCT- nasal 500µm (µm ±SD) | 211.1 ±93.1 | 245.8±108.7 | 0.082# |
| PPCT- nasal 1000µm (µm ±SD) | 245.3 ±112 | 289.2±132.8 | 0.090# |
| PPCT- temporal 500µm (µm ±SD) | 158.8 ±59.2 | 174.4±88.7 | 0.703# |
| PPCT-temporal 1000µm (µm ±SD) | 210.8 ±75.6 | 232±114.6 | 0.694# |

SFCT: Subfoveal koroid kalınlığı, PPCT: Peripapiller koroid kalınlığı, #Mann Whitney U testi kullanılmıştır, *t testi kullanılmıştır.

Tablo 4.6: Hasta ve sağlıklı grupta sol gözlerde subfoveal ve peripapiller koroid kalınlıklarının karşılaştırılması.

| | Takayasu Arteriti (n=62) | Kontrol Grubu (n=51) | p |
|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------|
| SFCT- temporal 500µm (µm ±SD) | 336.2 ±104.3 | 379.2±104 | 0.034* |
| SFCT- santral (µm ±SD) | 339.7 ±106.2 | 392±117.6 | 0.016* |
| SFCT- nasal 500µm (µm ±SD) | 334 ±108 | 378.5±119.6 | 0.043* |
| SFCT- ortalama (µm ±SD) | 336.8 ±105.8 | 385.2±118.1 | 0.026* |
| PPCT- nasal 500µm (µm ±SD) | 210.4 ±79.5 | 241.5±100.9 | 0.140# |
| PPCT- nasal 1000µm (µm ±SD) | 251 ±111.7 | 300±139.7 | 0.065# |
| PPCT- temporal 500µm (µm ±SD) | 164 ±58 | 162.8±62.8 | 0.869# |
| PPCT-temporal 1000µm (µm ±SD) | 209.9 ±80.6 | 234.8±90.7 | 0.175# |

SFCT: Subfoveal koroid kalınlığı, PPCT: Peripapiller koroid kalınlığı, SD: Standart sapma,#Mann Whitney U testi kullanılmıştır, *t testi kullanılmıştır. Buradaki değerler için Bonferroni düzelmesi yapıldığında istatistiksel anlamlılık sınırı 0.00625 olmaktadır.

4.5 RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI ANALİZİ

Retina sinir lifi tabaka kalınlığı incelemesinde de Takayasu arteriti hastalarında glokom riskinde artış düşündürecek istatistiksel anlamlı bir bulgu saptanmadı. Ancak aynı grupta RNFL kalınlıklarında sağ gözler değerlendirildiğinde nasal ve superonasal kadranslarda, sol gözler değerlendirildiğinde nasal kadranda kalın seyrettiği görüldü. Katılımcıların RNFL bulguları Tablo 4.7 ve 4.8'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7: Hasta ve sağlıklı grupta sağ gözlerde retina sinir lifi kalınlık ortalamalarının sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması.

| | Takayasu Arteriti n=62 | Kontrol Grubu n=51 | p |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------|
| RNFL-superotemporal (µm ±SD) | 137.2±21.3 | 140.3±20.2 | 0.426* |
| RNFL-temporal (µm ±SD) | 74.1±11.3 | 74.90±9.10 | 0.845# |
| RNFL-inferotemporal (µm ±SD) | 153.4±25.8 | 157.7±18.3 | 0.329* |
| RNFL-inferonasal (µm ±SD) | 116.7±24.3 | 117.20±27.50 | 0.454# |
| RNFL-nasal (µm ±SD) | 92.1±14.6 | 86.20±14.00 | 0.008# |
| RNFL-superonasal (µm ±SD) | 119.2±25.7 | 110 ±19.5 | 0.038* |
| RNFL-ortalama (µm ±SD) | 104.9±12.5 | 103.1±9.2 | 0.109# |

RNFL: Retina sinir lifi tabakası, SD: Standart sapma,#Mann Whitney U testi kullanılmıştır,

*t testi kullanılmıştır. Buradaki değerler için Bonferroni düzelmesi yapıldığında istatistiksel anlamlılık sınırı 0.00625 olmaktadır.

Tablo 4.8: Hasta ve sağlıklı grupta sol gözlerde retina sinir lifi kalınlık ortalamalarının sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması.

| | Takayasu Arteriti <i>n=62</i> | Kontrol Grubu <i>n=51</i> | p |
|--|---|-------------------------------------|----------|
| RNFL-superotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 128.9 \pm 19.3 | 130.2 \pm 18.6 | 0.725* |
| RNFL-temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 73.1 \pm 10.8 | 72.80 \pm 9 | 0.718# |
| RNFL-inferotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 154 \pm 23.1 | 154.1 \pm 15.3 | 0.978* |
| RNFL-inferonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 119.6 \pm 22.3 | 117.20 \pm 27.8 | 0.593# |
| RNFL-nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 90.7 \pm 14.9 | 86.1 \pm 14.3 | 0.037# |
| RNFL-superonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 124.9 \pm 26.8 | 117.4 \pm 21.4 | 0.117* |
| RNFL-ortalama ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 104.2 \pm 12.2 | 102.1 \pm 9.1 | 0.128# |

RNFL: Retina sinir lifi tabakası, SD: Standart sapma,#Mann Whitney U testi kullanılmıştır,

*t testi kullanılmıştır. Buradaki değerler için Bonferroni düzelmesi yapıldığında istatistiksel anlamlılık sınırı 0.00625 olmaktadır.

4.6 BRUCH MEMBRAN AÇIKLIĞI – MİNİMUM RİM GENİŞLİĞİ ANALİZİ

Hasta ve kontrol grubuna ait Bruch membran açıklığı-minimum kenar genişliğini (BMO-MRW) karşılaştırdığımızda sağ ve sol gözlerde tüm kadrans ve ortalama kalınlıkların Takayasu arteriti grubunda daha ince seyretme eğiliminde olduğu ancak sadece sağ gözlerdekinasal incelmelerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir (Tablo 4.9 ve 4.10).BMO-MRW ölçümlerinin en kalın izlendiği sektörün inferonasal bölge olduğu tespit edildi. Temporal kadrans ise ölçümlerde BMO-MRW'nin en ince seyrettiği kadrans olarak izlendi.

Tablo 4.9: Hasta ve sağlıklı grupta sağ gözlerin BMO-MRW kalınlık ortalamalarına ait sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması.

| | Takayasu Arteriti <i>n=62</i> | Kontrol Grubu <i>n=51</i> | p |
|---|---|-------------------------------------|----------|
| BMO-MRW/superotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 337.3 \pm 78 | 358.40 \pm 70.9 | 0.145* |
| BMO-MRW/temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 260 \pm 58.8 | 274.9 \pm 61.6 | 0.111# |
| BMO-MRW/inferotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 379.50 \pm 70.1 | 401.80 \pm 78.1 | 0.116* |
| BMO-MRW/inferonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 422.2 \pm 80.8 | 450.2 \pm 86.4 | 0.082* |
| BMO-MRW/nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 379.9 \pm 69.5 | 406 \pm 71.4 | 0.050# |
| BMO-MRW/superonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 385.1 \pm 76.9 | 406.1 \pm 80.7 | 0.166* |
| BMO-MRW/ortalama ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 350.2 \pm 59.8 | 372 \pm 65.9 | 0.051# |

BMO-MRW: Bruch membran açıklığı-minimum kenar genişliği, SD: Standart sapma,#Mann Whitney U testi kullanılmıştır,*t testi kullanılmıştır.Buradaki değerler için Bonferroni düzelmesi yapıldığında istatistiksel anlamlılık sınırı 0.00625 olmaktadır.

Tablo 4.10: Hasta ve sağlıklı grupta sol gözlerin BMO-MRW kalınlık ortalamalarına ait sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması.

| | Takayasu Arteriti n=62 | Kontrol Grubu n=51 | p |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| BMO-MRW/superotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 345.2 \pm 59.1 | 356.4 \pm 78.2 | 0.402* |
| BMO-MRW/temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 266.9 \pm 51.2 | 275.8 \pm 60.4 | 0.349# |
| BMO-MRW/inferotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 383.6 \pm 60.3 | 399.8 \pm 74.4 | 0.219* |
| BMO-MRW/inferonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 419.9 \pm 69.7 | 437.9 \pm 83.4 | 0.227* |
| BMO-MRW/nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 376.9 \pm 69.7 | 395.8 \pm 75 | 0.191# |
| BMO-MRW/superonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 397 \pm 74.5 | 402.7 \pm 90.4 | 0.725* |
| BMO-MRW/ortalama ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 353.3 \pm 54.4 | 367.1 \pm 66.8 | 0.282# |

BMO-MRW: Bruch membran açıklığı-minimum kenar genişliği, SD: Standart sapma,#Mann Whitney U testi kullanılmıştır,*t testi kullanılmıştır.Buradaki değerler için Bonferroni düzelmesi yapıldığında istatistiksel anlamlılık sınırı 0.00625 olmaktadır.

4.7 GANGLİON HÜCRE TABAKASI ANALİZİ

Grupların 1,3,6 mm ETDRS'ye göre yapılan ganglion hücre tabaka kalınlığı analizlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 4.11 ve 4.12).

Hasta grubu ve kontrol grubunda yapılan tüm ölçümlerde GHT'nin en ince olduğu bölge 1 mm'lik zon olarak izlenirken, GHT'nin 3 mm'lik alanda 6 mm'lik alana göre tüm kadranlarda daha kalın seyrettiği görüldü. Tüm zon ve kadranlar değerlendirildiğinde ise GHT'nin en kalın izlendiği alan 3 mm'lik zonda superior ve inferior kadranlar olarak tespit edildi.

Tablo 4.11: Hasta ve sağlıklı grupta sağ gözlerde Ganglion Hücre Tabaka kalınlık ortalamalarına ait sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması (1,3,6 mm ETDRS'ye göre).

| | Takayasu Arteriti n=62 | Kontrol Grubu n=51 | p |
|---|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| GHT-1mm ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 13.15 \pm 3.9 | 12.8 \pm 2.9 | 0.902# |
| GHT-3mm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 48.4 \pm 5.6 | 48.6 \pm 4.4 | 0.997# |
| GHT-3mm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 50.70 \pm 6.6 | 51.5 \pm 8.3 | 0.340# |
| GHT-3mm superior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 53.5 \pm 5.7 | 53.7 \pm 1 | 0.890# |
| GHT-3mm inferior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 53.6 \pm 5.2 | 54.7 \pm 3.5 | 0.479# |
| GHT-6mm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 37.8 \pm 5.1 | 37.6 \pm 3.8 | 0.518# |
| GHT-6mm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 41.4 \pm 4.3 | 40.5 \pm 3.5 | 0.248* |
| GHT-6mm superior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 36.9 \pm 4.1 | 36.7 \pm 2.6 | 0.582# |
| GHT-6mm inferior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 35 \pm 4.2 | 34.9 \pm 3.1 | 0.493# |

GHT: Ganglion Hücre Tabakası, SD: Standart sapma,#Mann Whitney U testi kullanılmıştır,*t testi kullanılmıştır.

Tablo 4.12: Hasta ve sağlıklı grupta sol gözlerde Ganglion Hücre Tabaka kalınlık ortalamalarına ait sektöryel dağılımlarının karşılaştırılması (1,3,6 mm ETDRS'ye göre).

| | Takayasu Arteriti n=62 | Kontrol Grubu n=51 | P |
|---|---|-------------------------------------|--------------------|
| GHT-1mm ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 12.8 \pm 3.1 | 13.1 \pm 3.4 | 0.681 [#] |
| GHT-3mm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 47.7 \pm 6.6 | 49.3 \pm 5.2 | 0.379 [#] |
| GHT-3mm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 50.6 \pm 6.7 | 52.5 \pm 4.7 | 0.356 [#] |
| GHT-3mm superior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 53.7 \pm 5.7 | 54.8 \pm 4.2 | 0.684 [#] |
| GHT-3mm inferior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 53.8 \pm 5.9 | 54.7 \pm 3.8 | 0.677 [#] |
| GHT-6mm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 37.2 \pm 4.9 | 37.1 \pm 3.7 | 0.726 [#] |
| GHT-6mm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 41.9 \pm 4.5 | 41.2 \pm 3.4 | 0.348 [*] |
| GHT-6mm superior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 37.1 \pm 4.1 | 37.1 \pm 3.1 | 0.807 [#] |
| GHT-6mm inferior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 35.2 \pm 4 | 35.2 \pm 3.1 | 0.792 [#] |

GHT: Ganglion Hücre Tabakası, SD: Standart sapma,[#]Mann Whitney U testi kullanılmıştır,^{*}t testi kullanılmıştır.

4.8 PRELAMİNER DOKU KALINLIK BULGULARI

Glokom hastalığında önemli bir bulgu olan prelaminer tabaka kalınlığına yönelik yaptığımız analizlerde; optik sinir başı merkezinden ve en kısa mesafeden alınan ölçümlerde iki grup arasında sağ ve sol gözlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. İki gruba ait optik disk boyutlarında da her iki gözde anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.13 ve 4.14).

4.9 LAMİNA KRİBROZA ANALİZİ

Glokom patogeneğinde önemli bir yeri olan lamina kribrozanın kalınlık ölçümlerinde Takayasu arteritli grubun sağ ve sol gözlerindeki lamina kribroza kalınlığındaki incelmeye dikkat çekmiştir ($p < 0.001$) (Tablo 4.13 ve 4.14).

4.10 RETİNAL DAMAR KALİBRESİ ÖLÇÜMLERİ

Takayasu retinopatisinde dikkat çeken bir başka özellik de optik diskten çıkan retinal arter ve venlere ait kalınlık değişiklikleridir. Takayasu arteritli hastalarda baktığımız arter ve ven kalınlık ölçümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark izlenmemiştir. (Tablo 4.13 ve 4.14)

Tablo 4.13: Grupların sağ gözlerine ait diğer OKT bulgularının karşılaştırılması.

| | Takayasu Arteriti n=62 | Kontrol Grubu n=51 | P |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| PLTT-min ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 267.3 \pm 206.6 | 253.2 \pm 189.1 | 0.844# |
| PLTT-merkez ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 319.1 \pm 223.5 | 319.1 \pm 235.8 | 0.877# |
| Optik disk boyutu ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 1584.6 \pm 175.8 | 1547.9 \pm 303.8 | 0.371# |
| Lamina kribroza kalınlığı ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 391 \pm 494.6 | 408.5 \pm 64.5 | 0.000# |
| Retinal arter kalibresi ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 86.4 \pm 12.3 | 89.8 \pm 10.4 | 0.148# |
| Retinal ven kalibresi ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 120.3 \pm 15.4 | 122.8 \pm 10.8 | 0.345* |

PLTT: Prelaminer doku kalınlığı, PLTT-min: Ölçülebilen en kısa prelaminer doku kalınlığı, PLTT-merkez: Optik sinir başı merkezinden ölçülen Prelaminer doku kalınlığı

#Mann Whitney U testi kullanılmıştır, *t testi kullanılmıştır.

Tablo 4.14: Grupların sol gözlerine ait diğer OKT bulgularının karşılaştırılması.

| | Takayasu Arteriti n=62 | Kontrol Grubu n=51 | P |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|----------|
| PLTT-min ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 236.9 \pm 177.6 | 236.7 \pm 184.9 | 0.896# |
| PLTT-merkez ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 344.3 \pm 215 | 381.2 \pm 253.1 | 0.465# |
| Optik disk boyutu ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 1587.6 \pm 177.6 | 1550 \pm 186.3 | 0.117# |
| Lamina kribroza kalınlığı ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 330.8 \pm 76.1 | 407.6 \pm 61.9 | 0.000# |
| Retinal arter kalibresi ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 86.2 \pm 12.6 | 87.1 \pm 8.4 | 0.366# |
| Retinal ven kalibresi ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 120.6 \pm 16.9 | 123.6 \pm 11 | 0.296* |

PLTT: Prelaminer doku kalınlığı, PLTT-min: Ölçülebilen en kısa prelaminer doku kalınlığı, PLTT-merkez: Optik sinir başı merkezinden ölçülen Prelaminer doku kalınlığı

#Mann Whitney U testi kullanılmıştır, *t testi kullanılmıştır.

4.11 RETİNOPATİ DURUMU İLE OKT BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Takayasu arteritli hasta grubunun retinopati durumu ile OKT bulguları arasındaki ilişki sağ ve sol gözler kendi içlerinde değerlendirilerek analiz edilmiştir. Takayasu retinopatisi alt grubunun sayıca az olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır. Hastalar hipertansif retinopati eşlik edip etmemesine göre OKT bulguları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Hastaların sağ gözleri değerlendirildiğinde hipertansif retinopatisi bulunan gözlerde subfoveal ve peripapiller koroid kalınlıkları daha ince izlenmiştir. Bunlardan subfoveal koroid kalınlığı ve BMO nasalinden 1000 μm uzaklıktaki peripapiller koroid kalınlık ölçümleri anlamlı

bulunmuştur(p:0.022; p:0.016). RNFL ölçümlerinde hipertansif retinopatili hasta grubunda inceme görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.338). BMO-MRW kalınlık ölçümleri bütün kadran ve ölçümlerde hipertansif retinopatili hastalarda olmayanlara göre daha ince izlenirken; bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ganglion hücre tabakası kalınlık analizlerinde hipertansif retinopatili hastalarda retinopatili olmayanlara göre tüm bölgelerde GHT'nin daha ince olduğu görülmüş ancak bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Prelaminer doku kalınlıkları hipertansif retinopatili hastalarda daha ince saptanmış ancak anlamlı bulunmamıştır. Damar kalınlıklarına bakıldığında hipertansif retinopatili hastaların arter çapları, retinopatili olmayanlara göre anlamlı derecede ince olarak tespit edilmiştir (p:0.012). Diğer parametrelere ait ayrıntılı bilgiler Tablo 4.15'te verilmiştir.

Hastaların sol gözleri değerlendirildiğinde hipertansif retinopatili bulunan gözlerde subfoveal ve peripapiller koroid kalınlıkları daha ince izlenmiştir. Bunlardan subfoveal koroid kalınlığı ve BMO temporalinden 500 µm ile 1000 µm uzaklıktaki peripapiller koroid kalınlık ölçümleri anlamlı bulunmuştur (p:0.030; p:0.049; p:0.050). RNFL ölçümlerinde hipertansif retinopatili hasta grubunda inceme görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.530). BMO-MRW kalınlık ölçümlerinde superotemporal ve temporal hariç bütün kadran ve ölçümlerde hipertansif retinopatili hastalarda olmayanlara göre inceme izlenirken; bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ganglion hücre tabakası kalınlık analizlerinde hipertansif retinopatili hastalarda retinopatili olmayanlara göre tüm bölgelerde GHT'nin daha ince seyrettiği görülmüş ancak bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Damar kalınlıklarına bakıldığında hipertansif retinopatili hastaların arter çapları, retinopatili olmayanlara göre daha ince olarak tespit edilmiştir ancak anlamlı bulunmamıştır (p:0.096). Diğer parametrelere ait ayrıntılı bilgiler Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15: Takayasu arteritli hasta grubunun sağ gözlerinde HRP varlığı-OKT bulguları ilişkisi.

| | Takayasu retinopatisi olan (n=4) | HRP olan (n=46) | Retinopatisi olmayan (n=12) | P* |
|---|---|----------------------------|--|-----------|
| SFCT ortalaması ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 375.25 \pm 158.2 | 324.33 \pm 82.77 | 422.8 \pm 128 | 0.022 |
| RNFL ortalaması ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 117.33 \pm 1.15 | 103.4 \pm 13 | 107.25 \pm 10.2 | 0.338 |
| BMO-superotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 422.67 \pm 39.6 | 327.4 \pm 79 | 353 \pm 65.4 | 0.240 |
| BMO-temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 329.67 \pm 37.9 | 249 \pm 48 | 283.8 \pm 81.6 | 0.309 |
| BMO-inferotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 490.67 \pm 69.6 | 365 \pm 63 | 405.8 \pm 68.2 | 0.096 |
| BMO-inferonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 542.33 \pm 35.4 | 407 \pm 78.7 | 449.3 \pm 65.7 | 0.056 |
| BMO-nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 463.67 \pm 43.8 | 373.5 \pm 64.2 | 383 \pm 83.7 | 0.860 |
| BMO-superonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 482.67 \pm 28 | 378.7 \pm 79 | 384.5 \pm 62.2 | 0.710 |
| BMO-ortalama ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 439.3 \pm 30 | 340.4 \pm 54 | 364.8 \pm 67.5 | 0.299 |
| GHT-6mm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 39 \pm 3.6 | 37.4 \pm 5 | 39 \pm 5.9 | 0.292 |
| GHT-3mm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 51 | 48.1 \pm 6 | 49 \pm 4.4 | 0.619 |
| GHT-1mm ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 15.7 \pm 8.3 | 12.7 \pm 3.4 | 14.1 \pm 4.1 | 0.250 |
| GHT-3mm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 54.67 \pm 3.2 | 50 \pm 6.9 | 52.5 \pm 5.1 | 0.342 |
| GHT-6mm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 43.33 \pm 3.5 | 40.9 \pm 4.5 | 42.7 \pm 3.6 | 0.182 |
| GHT-6mm superior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 39.67 \pm 1.2 | 36.5 \pm 4 | 38 \pm 4.4 | 0.210 |
| GHT-3mm superior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 54.33 \pm 6.7 | 53 \pm 6 | 55.3 \pm 3.9 | 0.215 |
| GHT-3mm inferior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 57 | 53 \pm 5.5 | 55.2 \pm 4.1 | 0.207 |
| GHT-6mm inferior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 37.33 \pm 1.5 | 34.5 \pm 4.5 | 36.5 \pm 2.8 | 0.202 |
| PLTT-merkez ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 450.75 \pm 239.1 | 305.6 \pm 212.3 | 326 \pm 267.3 | 0.934 |
| PLTT-min ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 422.5 \pm 239.87 | 252 \pm 210.9 | 273.5 \pm 168.1 | 0.503 |
| PPCT-500 μm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 214 \pm 92.1 | 196.4 \pm 74.2 | 270.1 \pm 139.7 | 0.056 |
| PPCT-1000 μm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 276.75 \pm 119.6 | 222.9 \pm 96.1 | 325.2 \pm 139.5 | 0.016 |
| PPCT-500 μm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 137.75 \pm 43.3 | 158.2 \pm 61.4 | 169.1 \pm 56.9 | 0.464 |
| PPCT-1000 μm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 200 \pm 113.4 | 204.1 \pm 73.3 | 242.2 \pm 69.8 | 0.115 |
| Optik disk boyutu ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 1342 \pm 127.24 | 1621.3 \pm 166.5 | 1522.7 \pm 147.5 | 0.049 |
| Lamina kribroza kalınlığı ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 343.5 \pm 83 | 406.3 \pm 570.1 | 345.7 \pm 82.4 | 0.509 |
| Retinal arter kalınlığı ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 87 \pm 7.2 | 84 \pm 12 | 94.2 \pm 12 | 0.012 |
| Retinal ven kalınlığı ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 113 \pm 23.8 | 120 \pm 15 | 125.4 \pm 12.9 | 0.198 |

SFCT: Subfoveal koroid kalınlığı, PPCT: Peripapiller koroid kalınlığı, RNFL: Retina sinir lifi tabakası, BMO-MRW: Bruch membran açıklığı-minimum kenar genişliği, GHT: Ganglion Hücre Tabakası, PLTT: Prelaminer doku kalınlığı, PLTT-min: Ölçülebilen en kısa prelaminer doku kalınlığı,

PLTT-merkez: Optik sinir başı merkezinden ölçülen Prelaminer doku kalınlığı, SD: Standart deviasyon

*istatistiksel analiz hasta sayısı azlığı nedeniyle sadece hipertansif retinopati ile retinopatisi olmayan gruplar arasında yapılabildi.

Tablo 4.16: Takayasu arteritli hasta grubunun sol gözlerinde HRP varlığı-OKT bulguları ilişkisi.

| | Takayasu Retinopatisi olan (n=4) | HRP olan (n=45) | Retinopatisi olmayan (n=13) | P* |
|---|---|----------------------------|--|-----------|
| SFCT ortalaması ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 337.3 \pm 146.4 | 320.24 \pm 97.82 | 397.8 \pm 100.4 | 0.030 |
| RNFL ortalaması ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 121.5 \pm 0.7 | 103.1 \pm 12.1 | 105.2 \pm 11.7 | 0.530 |
| BMO-superotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 423.5 \pm 64.3 | 343.3 \pm 60.1 | 338.9 \pm 50.5 | 0.968 |
| BMO-temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 314 \pm 2.8 | 265.8 \pm 51.8 | 263.3 \pm 51.9 | 0.879 |
| BMO-inferotemporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 452 \pm 62.2 | 375.7 \pm 62.6 | 398 \pm 45.9 | 0.166 |
| BMO-inferonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 479.5 \pm 36.1 | 410.7 \pm 71.8 | 439.8 \pm 60.3 | 0.124 |
| BMO-nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 432 \pm 123 | 375.9 \pm 66.9 | 371.5 \pm 74.4 | 0.832 |
| BMO-superonasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 482 \pm 96.2 | 393 \pm 75.9 | 396.6 \pm 64.5 | 0.530 |
| BMO-ortalama ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 415 \pm 65.1 | 349.9 \pm 54.8 | 354.3 \pm 50.2 | 0.620 |
| GHT-6mm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 39.3 \pm 3.1 | 36.8 \pm 5.1 | 38.3 \pm 4.7 | 0.375 |
| GHT-3mm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 51.3 \pm 6.4 | 46.8 \pm 7 | 50 \pm 3.8 | 0.375 |
| GHT-1mm ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 11.7 \pm 2.3 | 12.5 \pm 3.2 | 14.2 \pm 2.6 | 0.075 |
| GHT-3mm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 58 \pm 2 | 49.7 \pm 6.9 | 51.9 \pm 5.2 | 0.364 |
| GHT-6mm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 45 \pm 1.7 | 41.3 \pm 4.6 | 43.3 \pm 3.9 | 0.143 |
| GHT-6mm superior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 39.7 \pm 3.1 | 36.5 \pm 3.9 | 38.8 \pm 4.2 | 0.103 |
| GHT-3mm superior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 59.7 \pm 1.5 | 52.9 \pm 6 | 54.7 \pm 4.4 | 0.654 |
| GHT-3mm inferior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 58.7 \pm 4.9 | 52.8 \pm 6.1 | 55.9 \pm 4 | 0.097 |
| GHT-6mm inferior ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 38.3 \pm 2.3 | 34.6 \pm 4.1 | 36.5 \pm 3.2 | 0.074 |
| PLTT-merkez ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 253.5 \pm 140.2 | 355.6 \pm 229.9 | 332.2 \pm 175.5 | 0.900 |
| PLTT-min ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 230.8 \pm 116.8 | 241.2 \pm 193.2 | 222.5 \pm 136.5 | 0.983 |
| PPCT-500 μm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 256.8 \pm 75.8 | 204.1 \pm 75 | 218 \pm 96.6 | 0.765 |
| PPCT-1000 μm nasal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 309 \pm 105.4 | 240.2 \pm 101 | 271.4 \pm 147.8 | 0.787 |
| PPCT-500 μm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 186.8 \pm 91.2 | 152.9 \pm 46.7 | 197.2 \pm 73.3 | 0.049 |
| PPCT-1000 μm temporal ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 206.8 \pm 107.7 | 198 \pm 71.7 | 254.5 \pm 94.2 | 0.050 |
| Optik disk boyutu ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 1395.3 \pm 144.8 | 1606.3 \pm 181.5 | 1583.1 \pm 140.5 | 0.675 |
| Lamina kribroza kalınlığı ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 312.3 \pm 30.4 | 329.3 \pm 74.9 | 343.5 \pm 93.9 | 0.705 |
| Retinal arter kalınlığı ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 92.5 \pm 11.9 | 84.2 \pm 12.6 | 90.9 \pm 11.6 | 0.096 |
| Retinal ven kalınlığı ($\mu\text{m} \pm\text{SD}$) | 118.6 \pm 12.9 | 121 \pm 19 | 121.2 \pm 8.8 | 0.662 |

SFCT: Subfoveal koroid kalınlığı, PPCT: Peripapiller koroid kalınlığı, RNFL: Retina sinir lifi tabakası, BMO-MRW: Bruch membran açıklığı-minimum kenar genişliği, GHT: Ganglion Hücre Tabakası, PLTT: Prelaminer doku kalınlığı, PLTT-min: Ölçülebilen en kısa prelaminer doku kalınlığı,

PLTT-merkez: Optik sinir başı merkezinden ölçülen Prelaminer doku kalınlığı, SD: Standart deviasyon

*istatistiksel analiz hasta sayısı azlığı nedeniyle sadece hipertansif retinopati ile retinopatisi olmayan gruplar arasında yapılabildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Takayasu arteriti göz bulguları ile tanımlanmış bir hastalık olmasına karşılık gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle birlikte oküler komplikasyonların gün geçtikçe azaldığı görülmektedir. 1994'te Sagar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 27 Takayasu arteritli hastanın 54 gözü incelenmiş ve hastalığa ait en sık bulgunun hipertansif retinopati olduğu izlenmiştir. %66 hastada Takayasu arteritine bağlı gelişen bir veya birden fazla oküler değişiklik saptanmış, gözlerin %33'ünde Takayasu retinopatisi ve %37'sinde hipertansif retinopati görülmüştür. Göz içi basınç değerlerinin Takayasu retinopati gözlerde (9.3 ± 3.6 mmHg) hipertansif retinopati (14.4 ± 4.1 mmHg) ve retinopatisi olmayan gözlerle (14.2 ± 2.6 mmHg) göre daha düşük seyrettiğini bildirmiştir. Ayrıca Takayasu retinopati 8 gözün santral retinal arter basıncının, sistemik hipertansiyona rağmen 35 mmHg'dan daha düşük seyrettiğini ve bunun da Takayasu retinopatisinin patogeneziindeki retinal kan akımı azalması ile ilgili olduğunu vurgulamıştır (69).

1998 yılında Kiyosawa ve ark. tarafından yayınlanan 65 vakanın araştırıldığı bir seride düşük görme seviyesinin en sık nedeninin katarakt olduğunu belirtilmiş ve hastalarda 15 gözde katarakt, 3 hastada arteriovenöz anastomoz, 1 hastanın FFA'sında makulada sızıntı, 1 hastada retinal neovaskülarizasyon görülmüştür. Hastaların %27.7'sinde evre 1, %3.1'inde evre-2, %4.6'sında evre-3 Takayasu retinopatisi izlenmiştir. Hipertansif retinopati ise hastaların %21.5'inde tespit edilmiştir. Yapılan görme alanı değerlendirmelerinde MD değerlerinin -0.1 ile -9.2 arasında seyrettiğini ve 19 gözden 11'inde MD değerinin -2'nin altında seyrettiği belirtilmiştir (68).

2001'de Chun ve ark. tarafından yayınlanan başka bir seride 78 hasta incelenmiş ve %56.4 hastada hipertansiyon, %23.1 hastada iskemik serebrovasküler belirti, %25.6 hastada amorozis fugax öyküsü tespit



edilmiştir. Fundus muayenelerinde hastaların %55.8'inde retinopati bulgusu izlenmezken, %30.8'inde hipertansif retinopati ve %13.5'inde Takayasu retinopati bulgusu saptanmıştır. Takayasu retinopatisi saptanan 3 gözde evre 1, 6 gözde evre 2, 3 gözde evre 3 ve 9 gözde ise evre 4 retinopati izlenmiştir. Bu çalışmadaki hastalarda Takayasu retinopatisinin özellikler arkus aorta ve karotid arter tutulumlarında, hipertansif retinopatinin ise abdominal aortanın ve renalarterlerin tutulduğu olgularda geliştiği bildirilmiştir (66).

Peter ve arkadaşlarının 61 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %15'inde Takayasu retinopatisi, %7'sinde oküler iskemik sendrom, %16'sında hipertansif retinopati izlenmiştir. Tedaviye bağlı en sık görülen oküler komplikasyon steroide bağlı gelişen katarakt (%23) iken, 3 hastada iris neovaskülarizasyonu, 2 hastada anterior iskemik optik nöropati, 1 hastada steroide bağlı glokom, 1 hastada neovasküler glokom ve 1 hastada da üveit varlığı izlenmiştir. Takayasu retinopatisi ve oküler iskemik sendrom bulunan hastalarda belirgin olan bilateral kol tansiyon düşüklüğüne de dikkat çekilmiştir (2).

Bizim çalışmamızda 55 kadın ve 7 erkek hastaya ait veriler değerlendirildiğinde görmede azalması bulunan hastaların büyük çoğunluğunda posterior subkapsüler katarakt varlığının buna sebep olduğu görüldü. Sadece 1 hastada ileri evre Takayasu retinopati bulgusu ve Takayasu retinopatisine bağlı görme azalmasına yol açacak komplikasyon izlendi. Hastalara ait 124 göz değerlendirildiğinde 26 gözde (%21) kataraktın mevcut olduğu, 10 gözde (%8) ise katarakt ameliyatı geçirilmiş olduğu görüldü. Hastalarda en sık izlenen arka segment tutulumu hipertansif retinopati olarak saptandı. Hipertansif retinopati bulgusu 91 gözde (%73.4) izlenirken, 4 hastada (%6.5) bilateral tutulumla seyreden Takayasu retinopatisi izlendi. Evre-1 Takayasu retinopatisi 3 hastada (%4.8), evre-3 Takayasu retinopatisi 1 hastada (%1.6) tespit edildi. Evre-3 Takayasu retinopatisi görülen hastamızda retinada nörosensöryel dekolmanın eşlik ettiği kistoid makuler ödem bulunmaktaydı. Hastalarımızın hiçbirinde evre-2 ve evre-4 retinopati izlenmedi. 6 hastada (%9.7) amorozis fugax öyküsü, 2 hastada (%3.2) sklerit öyküsü bulunmaktaydı. Fuchs üveiti tanılı 1 hasta antiglokomatöz topikal tedavi almaktaydı. Bunun dışında 2 hastaya çalışma verileri doğrultusunda normotansif glokom tanısı konuldu.

Çalışmamızda Takayasu arteritine bağlı gelişen komplikasyonların nispeten az görülmesi; hastalarımızın özelleşmiş bir merkezde tedavi edilerek hastalık aktivitesinin iyi kontrol altına alınmış olmasıyla açıklanabilir. Çalışmaya alınan hastaların sistemik bulgularla tanı alıp araştırma amaçlı bize yönlendirilmesi de tarafımızca tespit edilen komplikasyon oranını etkileyebilecek bir başka etken olarak düşünülebilir.

Takayasu arteritinde en sık görülen sistemik komplikasyonlardan biri hipertansiyondur (160). Ancak nabız alınamama özelliği nedeniyle ekstremitelerden alınan kan basıncı ölçümleri her zaman doğru sonuç vermez ve mevcut hipertansiyonu maskeleyebilir. Nitekim çalışmamızda da hipertansiyon öyküsü %56.5 hastada bulunurken, hipertansif retinopati bulgusu %73.4 hastada tespit ettik. Bu veriler göstermektedir ki Takayasu retinitli hastaların fundus muayenesi bize sistemik hipertansiyon varlığını tespit etmede yol gösterici olmaktadır ve oldukça önemlidir.

Glokom patogenezi açıklamaya yönelik birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlarda biri de iskemi teorisidir. Bu teoriye göre göze gelen kan akımındaki azalma, glokomatöz optik sinir hasarının temel tetikleyicilerinden biridir. Bazı araştırmacılar ise optik siniri besleyen kan akımındaki değişkenliklerin bu hasara sebep olduğunu öne sürer. Flammer ve ark. stabil olmayan, bozulmuş otopregulasyonla birlikte fluktuasyon gösteren oküler kan akımının oksidatif strese yol açtığını ve bunun da glokomatöz hasarda ana etken olduğunu öne sürmüşlerdir (102).

Deokule ve ark. ise kan akımı ve perimetrik değişikliklerin ilişkisini araştırmış ve ileri glokom hastalarında retrobulber kan akım hızındaki azalma olduğunu, bunun standart otomatize perimetri verileriyle korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir (103). Ayrıca progresif glokomatöz değişiklikleri olan gözlerde artan peripapiller atrofinin optik sinir başı hipoperfüzyonuyla olan ilişkisi de gösterilmiştir (104). Bu çalışmalar ışığında güncel veriler oküler kan akımındaki azalmanın glokomatöz optik nöropati için bir risk faktörü olduğunu ve ayrıca glokom hastalarında da bu durumun daha fazla doku hasarına neden olmasına sebep olduğu görüşünü desteklemektedir.

He ve ark. ise oküler perfüzyon basıncının, göz kan akımı ile göz içi basınç arasındaki farkla ilişkisi dikkate alındığında hipertansiyonun

ultrafiltrasyonu artırıcı etkisinin oküler perfüzyon basıncını artırdığı ve bunun da glokom için koruyucu bir etken olabileceğini savunmaktadır (161). Barbados göz çalışması, Proyecto VER çalışması ve Egna-Neumarkt çalışmaları düşük diastolik perfüzyon basıncı ile (45-50 mmHg) yüksek glokom gelişim riski arasındaki bağlantıyı ortaya koymuştur (106-108). Los Angeles göz çalışması da benzer şekilde hem düşük diastolik basıncın hem de yüksek sistolik kan basıncının artmış açık açılı glokom prevalansıya ilişkisini göstermiştir (109).

Esen ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, Takayasu arteritli hastalarda yapılan Doppler incelemelerinde oftalmik arter ve santral retinal arterdeki kan akımında azalma ve rezistivite indeksindeki artış gösterilmiştir (111). Benzer bir şekilde Matos ve ark. tarafından yapılan 21 hastalık bir vaka serisinde Takayasu arteritli hastalarda oftalmik arterde artmış rezistivite indeksi ve azalmış pik sistolik hızlanma (peak systolic velocity) gösterilmiş olup, artmış rezistivite indeksinin hastalık süreciyle olan ilişkisi gösterilmiştir (162).

Literatürde Takayasu arteritinde oküler kan akımının azaldığı bildirilmesine karşılık, bu bulguların retina ve optik sinir başını ne ölçüde etkilediğini, glokomatöz optik sinir hasar varlığını ve hastalık süreciyle ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Takayasu arteritli hastaların göz içi basınç değerleri değerlendirildiğinde normal sınırlar içerisinde seyrettiği görüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipoperfüzyonun yol açabileceği düşük GİB değerleri ile karşılaşılmaı.

Oküler kan akımının dolaylı bir göstergesi sayılan koroid kalınlığının Takayasu arteriti hastalarında incelendiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda Takayasu arteriti hastaları ile sağlıklı bireylerin sağ göz subfoveal koroid kalınlık ölçümleri kıyaslandığında, Takayasu arteritli hastaların sağ gözlerinde koroid kalınlığının daha ince olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Hasta ve kontrol grubunun sol gözleri değerlendirildiğinde ise Takayasu arteritli hastalarda tüm subfoveal koroidal kalınlık ölçümlerinde anlamlı incelmeler tespit edilmiştir. Ayrıca hipertansif retinopati ile seyreden hastalarda retinopatisi olmayan gruba göre subfoveal ve nasalin 1000 mikron mesafesinden ölçülen peripapiller koroid kalınlıklarında da anlamlı incelmeler izlenmiştir.

Literatürde hipertansif retinopatinin koroid kalınlığına olan etkisini normatif data verileriyle karşılaştıran bir çalışma bulamadık. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Takayasu arteritinde azalmış oküler kan akımının veya koroidal tutulum varlığının bir göstergesi olarak düşünülebilir.

Ehrlich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normotansif glokom hastaları ile primer açık açılı glokom hastalarının peripapiller koroid kalınlıkları karşılaştırılmış ve hiçbir sektöryel alanda anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Tedavisiz 65 normotansif glokomlu hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada optik disk başı ve peripapiller koroidin ortak bir arterden beslenmesinden yola çıkılarak prelaminer doku kalınlığı ile peripapiller koroid kalınlıkları arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiş ve ince prelaminer doku kalınlığının görme alanındaki MD ve VFI'daki kötüleşmeyle birlikte seyrettiğini bildirmiştir (164).

İnflamasyon ve nörodejenerasyonla seyreden bir hastalık olan multiple skleroz (MS)'da oluşabilecek optik sinir hasarına yönelik birçok araştırma yapılmıştır. Fisher ve arkadaşları MS'deki fonksiyonel kayıp ile optik sinir akson kaybı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (165). Zeis ve arkadaşları ise MS'deki aksonal kayba sebep olan birçok mekanizmanın retina ganglion hücresi, astrosit ve endotelyal hücreler üzerinde yapısal değişikliklere neden olarak doku dejenerasyonuna yol açtığını öne sürmüştür (166). 51 MS hastasının incelendiği bir çalışmada hastaların RNFL incelemelerinde kontrol grubuna göre nasal kadran hariç tüm kadrarlarda incelme olduğu görülmüştür (167). Aynı çalışmada peripapiller koroid ölçümleri bakılan tüm zonlarda MS hastalarında anlamlı olarak ince olarak tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise MS hastalarında RNFL ve ganglion hücre kompleksinde anlamlı incelme tespit edilmiş ve bunun hastalık süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (168).

Bir başka nörodejeneratif hastalık olan Parkinson'da göz bulgularının incelendiği bir çalışmada RNFL kalınlıklarının inferior, inferotemporal, superotemporal kadrarlarda sağlıklı gruba göre incelme olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada ortalama makuler kalınlıkta da azalma izlenmiştir (169). Eraslan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Parkinsonlu hastalarda koroid kalınlıkları ve lamina kribroza kalınlıkları

incelenmiş ve subfoveal, foveanın 1.5 mm temporal ve nasalinden alınan koroid kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Lamina kribroza kalınlığı ise 209.4 ± 40.2 ile anlamlı düşük bulunmuştur (170). Benzer bir çalışmada ise peripapiller koroid kalınlıkları nasal, temporal, inferior kadranlarda anlamlı olarak daha ince bulunmuştur. Ayrıca ganglion hücre tabakasının da nasal ve inferior kadranlarda incelmeye gösterdiği izlenmiştir (171).

Serebral dolaşım ile retinal dolaşım arasındaki yakın ilişkiden yola çıkarak yapılan prospektif bir çalışmada Alzheimer tanılı 21 hastanın 42 gözü incelenmiş ve koroidal kalınlıklarda ciddi azalma olduğu gösterilmiştir (172). 30 farklı çalışmanın derlendiği bir metaanalizde Alzheimer hastalarında maküler ganglion hücre tabakası kalınlığı, maküler ganglion hücre-iç pleksiform tabaka kompleks kalınlığı, koroid kalınlığında, makula kalınlığı ve RNFL kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı incelmeler gösterilmiştir (173).

Patofizyolojisinde vasospazmın yer aldığı ve episodik, kronik, ani ve geçici görme kaybı şeklinde karşımıza çıkabilen bir hastalık olan migren de görme alanı kayıplarının eşlik ettiği glokom ile ilişkilendirilmiştir (174). Tekrarlayan serebral ve retrobulber damarlardaki kasılmaların optik sinir, retina ve koroide hasar verebileceği düşünülmektedir. Migren ataklarıyla birlikte değişken hipoperfüzyon ve hiperperfüzyon süreçleri beyinde ve gözde geçici etki bırakabilmektedir ancak kronik süreçte tekrarlayan ataklar kalıcı hasarlara sebebiyet verebilir (175). Bu sebeple migren iskemik optik nöropati ve normotansif glokom için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (176). Ekinci ve ark., Dervisogulları ve ark., Dermircan ve ark. ve Zengin ve arkadaşlarının yaptığı 4 ayrı çalışmada atak geçirmeyen migren hastalarında kontrol grubuna göre koroid kalınlıklarında anlamlı incelmeye olduğunu göstermişlerdir (177-180). Reggio ve ark. ise yaptıkları çalışmada migren hastalarının RNFL, GHT ve subfoveal-nasal-temporal koroid kalınlıklarında anlamlı incelmeler olduğunu göstermişlerdir (181).

Hipoksi ve sistemik inflamasyonla karakterize bir hastalık olan kronik obstruktif uyku apne sendromu da normotansif glokom risk faktörleri arasında bulunmaktadır. 2015'te Uğurlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik obstruktif pulmoner hastalığı bulunan hastalarda

ortalama RNFL değerinin daha ince seyrettiğini ve inferior kadranda bu bulgunun daha belirgin olduğunu vurgulamıştır (182). Aynı çalışmada subfoveal koroid kalınlığında, makuler kalınlıkta, retinal arteriolar kalınlıkta anlamlı bir farklılık izlenmemiş; retinal venöz kalınlıkta ise anlamlı bir artış görölmüştür (hasta grubunda: 132.8; kontrol grubunda: 122.9 p<0.001). Kronik obstruktif uyku apne sendromu tanılı 45 hastanın incelendiği bir diğer çalışmada RNFL, subfoveal koroid kalınlığı, parafoveal koroid kalınlığı, peripapiller koroid kalınlıklarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (183). Lamina kribroza kalınlığında ise hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı incelmeye görölmüştür (hasta grubu: 213.38 ± 30.7 µm ; kontrol grubu 300.49 ± 42.654 µm , p < 0.001) .

Koroidin gram başına düşen yüksek kan akımı, bu dokuyu sistemik vasküler hastalıkların etkisine açık hale getirmektedir. Bu nedenle vasküler komponenti bulunan sistemik otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklar da gözü etkilemekte ve bulgu vermektedir. Bu tür inflammatuar hastalıkların aktif fazında koroid kalınlığında artış olduğu bilinmektedir. Ancak relapslar ve uzun dönem hastalık süresiyle birlikte mikrovasküler yapılanmalarda atrofi sonucu koroidde incelmeye de gelişebilmektedir. Son yıllarda koroidal ve retinal kalınlık, vasküler komponenti bulunan inflammatuar hastalıklar için potansiyel inflammatuar marker olarak önerilmektedir (184,185). Bu hastalıkların nüks riskini ve subklinik inflammatuar durumunu saptamaya yönelik yapılan bir derlemede inflammatuar marker olarak koroidal ve retinal kalınlıklar incelenmiş ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi ortaya konulmuştur (186).

58 sistemik lupus eritematosus (SLE) hastasının incelendiği kesitsel bir çalışmada hastaların koroid kalınlığında anlamlı bir incelmeye olduğunu raporlamışlardır (187). Bununla birlikte Ferreira ve ark. 43 hastadan oluşan vaka serisinde SLE grubunda kontrol grubuna göre daha kalın izlenen koroid kalınlığını göstermişlerdir (188). Liu ve ark. yaptığı çalışmada ise SLE hastalarında RNFL ve maküler kalınlıklarda anlamlı azalma tespit etmiştir (189). İmmünopatolojik araştırmalar retinal damar duvarlarındaki IgG kompleks birikiminin RNFL incelmeye ve ganglion hücre atrofisi ile bağlantısını göstermiştir. Vaskülitin sebep olduğu retinal mikroinfarktların RNFL ve maküler incelmeden sorumlu olduğunu öne sürmektedirler (189).

Bir başka kronik multisistemik otoimmün hastalık olan sistemik sklerozis, küçük arter ve kapillerleri etkileyen vaskülopati ve fibrozis ile seyreden bir hastalıktır. Histopatolojik çalışmalar koroidal damarların endotelial hücrelerinde hasar, basal membranda kalınlaşma, perisit kaybı ve endotelde anormal materyal birikimini göstermektedir (190). Ayrıca sistemik sklerozis hastalarında koroidal vasküler tonusun bozulmuş nörojenik kontrolü de bulunmaktadır (191). Kapilloroskopi ile yapılan tırnak yatağı incelemelerinde kanama varlığının normotansif glokom ile ilişkisi de gösterilmiştir (191). Birçok vaka-kontrol çalışmasında sistemik sklerozisli hastalarda kontrol grubuna göre belirgin koroid incilmesi gösterilmiştir (191,192). Hastaların RNFL incelemelerine yönelik yapılan bir çalışmada ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (193).

Gözü en çok etkileyen vaskülitlerden biri olan Behçet hastalığının göz tutulumu %50-%90 arasında değişmektedir (194). Rekürren inflamatuvar ataklarla seyreden hastalığın ana hedefi koroiddir. Karadağ ve arkadaşlarının 45 Behçet hastası ile yaptığı bir çalışmada koroid kalınlığı, ortalama RNFL, ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakaları kontrol grubuna göre daha düşük izlenmiştir (195). Yazara göre Behçet hastalığı nörolojik ya da göz tutulumundan bağımsız olarak retina sinir hasarına sebep olmaktadır.

Büyük damarların vaskülitleri ile seyreden Takayasu arteritinde damarların obstruktif tutulumu ile birlikte oküler kan akımında azalma oluşturması glokomun iskemi teorisine göre glokoma yatkınlık oluşturabileceğini düşündürmektedir ancak literatürde bu konuyla ilgili geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla yola çıktığımız bu çalışmada Takayasu arteritinin gözdeki bulgularını değerlendirdik.

Görme alanı sonuçlarına baktığımızda kontrol grubuna göre hastaların MD değerlerinin anlamlı olarak daha düşük ($p=0.03$) ve PSD değerlerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.01$). Hastaların görme alanı incelemelerinde glokomatöz hasar ile uyumlu olabilecek şekilde, retinal hassasiyetlerinde azalma ve lokalize kayıplarında artış izlendi.

Hipertansif retinopatinin eşlik ettiği Takayasu hastalarında hastalık süresinin retinopatisi olmayan hasta grubuna göre daha uzun olduğu izlendi (sağ gözlerde $p:0.535$; sol gözlerde $p:0.286$). Takayasu retinopatisi olan

hastalarda ortalama hastalık süresinin retinopatisi olmayan bireylere kıyasla daha uzun olduğu izlendi ancak bu gruptaki hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel analiz uygulanamadı.

OKT görüntülemelerine göre yaptığımız analizlerde Takayasu arteriti hastaları ile sağlıklı bireylerin subfoveal ve parafoveal koroid kalınlık ölçümleri kıyaslandığında, Takayasu arteritli hastaların sağ gözlerinde ölçülen tüm koroidal kalınlıkların daha ince olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Hasta ve kontrol grubunun sol gözleri değerlendirildiğinde ise Takayasu arteritli hastalarda tüm subfoveal ve parafoveal koroidal kalınlık ölçümlerinde anlamlı incelmeler tespit edilmiştir. Sağ ve sol gözlerin peripapiller koroid kalınlık ölçümleri ise Takayasu arteritli hasta grubunda daha ince saptanmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Retina sinir lifi tabaka kalınlığı incelemesinde de Takayasu arteriti hastalarında glokom riskinde artış düşündürecek bir bulgu saptanmamıştır.

Hasta ve kontrol grubuna ait Bruch membran açıklığı-minimum kenar genişliğini (BMO-MRW) karşılaştırdığımızda sağ ve sol gözlerde tüm kadran ve ortalama kalınlıkların Takayasu arteriti grubunda daha ince seyrettiği ancak sadece sağ gözlerdeki nasal incelmelerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir (p:0.05). BMO-MRW ölçümlerinin en kalın izlendiği sektörün inferonasal bölge olduğu tespit edildi. Temporal kadran ise ölçümlerde BMO-MRW'nin en ince seyrettiği kadran olarak izlendi.

Ganglion hücre tabaka kalınlığı analizlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Hasta grubu ve kontrol grubunda yapılan tüm ölçümlerde GHT'nin en ince olduğu bölge 1 mm'lik zon olarak izlenirken, GHT'nin 3 mm'lik alanda 6 mm'lik alana göre tüm kadranlarda daha kalın seyrettiği görüldü. Tüm zon ve kadranlar değerlendirildiğinde ise GHT'nin en kalın izlendiği alan 3 mm'lik zonda superior ve inferior kadranlar olarak tespit edildi.

Glokom hastalığında önemli bir bulgu olan prelaminer doku kalınlığı ölçümlerinde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Glokom patogeneğinde önemli bir yeri olan lamina kribrozanın kalınlık ölçümlerinde Takayasu arteritli grupta lamina kribroza kalınlığındaki inceleme dikkat çekmiştir (p:<0.001).

Takayasu retinopatisi ve hipertansif retinopati evrelemede önemli bir bulgu olan arter ve ven çaplarındaki değişiklikleri tespit etmeye yönelik yaptığımız ölçümlerde Takayasu arteritli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ancak hipertansif retinopatinin eşlik ettiği hastaların arter çapları, retinopatisi olmayanlara göre anlamlı derecede incelmış olarak tespit edilmiştir (p:0.012).

Çalışmamız süresince 3 hastada glokom tespit ettik. Bir hastada Fuchs üveitine eşlik eden glokom hastalığı mevcuttu. Diğer iki hastanın ise yapılan muayene ve görüntüleme verileri doğrultusunda normotansif glokom ile uyumlu olduğu görüldü. Fakat bu hastaların hiçbiri Takayasu arteriti komplikasyonu ile uyumlu bulunmamıştır.

Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, Takayasu arteritine bağlı oküler kan akımı azalmasının sonucu olabilecek şekilde Takayasu arteriti hastalarında erken glokomatöz hasar ile uyumlu olabilecek optik sinir başı bulguları ve görme alanı bulguları izlenmiştir. Hastaların ortalama hastalık süreleri nispeten kısa sayılabilecek bir süre olması nedeni ile (yaklaşık 10 yıl) glokomatöz hasarın çoğu hastada klinik tedavi gerektirecek bir düzeye ulaşmadığı ve hassasiyeti nispeten düşük testler ile de tanımlanamayacak düzeyde olduğu izlenmiştir. Takayasu arteriti hastalarında glokom progresyonunun daha iyi değerlendirilebilmesi için daha uzun dönem takip içeren çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

5.1 SONUÇLAR

1. Çalışmamız dâhilindeki hastaların Takayasu retinopati izlenme sıklığı literatüre göre oldukça düşük saptanmıştır. Takayasu arteritine bağlı gelişen komplikasyonların nispeten az görülmesi; hastalarımızın uzman bir merkezde tedavi edilerek hastalık aktivitesinin iyi kontrol altına alınmış olmasıyla açıklanabilir.
2. Hastalığa özgü bir bulgu olan 'nabızsızlık' özelliği nedeniyle ekstremiteleden alınan kan basıncı ölçümleri her zaman doğru sonuç

vermez ve mevcut hipertansiyonu maskeleyebilir. Takayasu arteriti bulunan hastaların fundus muayenesi bize sistemik hipertansiyon varlığını tespit etmede yol gösterici olmaktadır ve oldukça önemlidir

3. Takayasu arteritli gözlerde normal popülasyona göre sol gözlerde subfoveal ve parafoveal koroid kalınlığındaki incelmeye literatürde ilk defa bizim çalışmamızda gösterilmiştir. Bu bulgu Takayasu arteritinde azalmış oküler kan akımının veya koroidal tutulum varlığının bir göstergesi olabilir.
4. Takayasu arteri hastalarında glokomda izlenen bir bulgu olarak lamina kribrosa kalınlığının anlamlı olarak incelendiği izlenmiştir. Ayrıca bu hasta grubunda kontrol grubuna göre görme alanındaki generalize kayıp düzeyleri (MD değerleri) ve lokalize kayıp düzeylerinin anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. Bu bulgular ile uyumlu olarak BMO-MRW değerlerinde de incelmeye yönünde bir eğilim izlendi.
5. Glokom ile ilgili diğer OKT bulguları incelendiğinde; bu hastalardaki glokomatöz hasarın RNFL analizi, Gangliyon hücre analizi veya prelaminar doku kalınlığı analizleri ile saptanacak düzeyden daha düşük olduğu izlenmiştir.
6. Hipertansif retinopatinin eşlik ettiği hastaların arter çapları, retinopatisi olmayanlara göre anlamlı derecede incelmeye olarak tespit edilmiştir.
7. Takayasu arteritli grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında retinal arter ve ven kalibreleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.
8. Sonuç olarak, Takayasu arteritine bağlı oküler kan akımı azalmasının sonucu olabilecek şekilde Takayasu arteriti hastalarında erken glokomatöz hasar ile uyumlu olabilecek optik sinir başı bulguları ve görme alanı bulguları izlenmiştir. Hastaların ortalama hastalık süreleri nispeten kısa sayılabilecek bir süre olması nedeni ile (yaklaşık 10 yıl) glokomatöz hasarın çoğu hastada klinik tedavi gerektirecek bir düzeye ulaşmadığı ve hassasiyeti nispeten düşük testler ile de tanımlanamayacak düzeyde olduğu izlenmiştir. Takayasu arteriti hastalarında glokom progresyonunun daha iyi değerlendirilebilmesi

için daha uzun dönem takip içeren çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.



Kaynaklar

1. Takayasu M. A case with curious change in the central retinal vessel. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc)*. 1908;12:554-555.
2. Peter J, David S, Danda D, Peter JV, Horo S, Joseph G. Ocular manifestations of Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Retina*. 2011;31 (6):1170-1178.
3. Zhou B, Ye P, Wei S. Preliminary clinical analysis of neovascular glaucoma secondary to carotid artery disease. *Clin Exp Optom*. 2011 Mar;94 (2):207-211.
4. Peter J, David S, Joseph G, Horo S, Danda D. Hypoperfusive and hypertensive ocular manifestations in Takayasu arteritis. *Clin Ophthalmol*. 2010 Oct 21;4:1173-1176.
5. Sugiyama K, Ijiri S, Tagawa S, Shimizu K. Takayasu disease on the centenary of its discovery. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53 (2):81-91.
6. Nakajima M. A case of retinal arterio-venous anastomosis with various congenital abnormalities. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc)*. 1921;25:399-405.
7. Shimizu KS, K. Pulseless disease. *Rinsho Geka (Jpn J Clin Surg)*. 1948;3:377-396.
8. Judge RD, Currier RD, Gracie WA, Figley MM. Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *Am J Med*. 1962;32:379-392.
9. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33 (8):1129-1134.
10. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:48-54.

11. Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29 (1 Suppl. 64):40–42.
12. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.* 2005;53 (1):93–99.
13. Dadoniene J, Kirdaite G, Mackiewicz Z, Rimkevicius A, Haugeberg G. Incidence of primary systemic vasculitides in Vilnius: a university hospital population based study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 (2):335–336.
14. Romero-Gomez C, Aguilar-Garcia JA, Garciade-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, Garcia-Alegria JJ, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33 (2 Suppl. 89) :11-18.
15. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 (8):1008–1011.
16. Mohammad AJ, Mandl T. Takayasu arteritis in southern Sweden. *J Rheumatol.* 2015;42 (5):853–858.
17. Birlik M, Kucukyavas Y, Aksu K, Solmaz D, Can G, Taylan A, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34 (3 Suppl. 97):33–39.
18. Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, Pamuk ON. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int.* 2016;36 (7):911–916.
19. de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:79-83.
20. el-Reshaid K, Varro J, al-Duwairi Q, Anim JT. Takayasu's arteritis in Kuwait. *J Trop Med Hyg.* 1995;98 (5):299-305.

21. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan-new classification of angiographic findings. *Angiology*. 1997;48 (5):369-379.
22. Rosenthal T, Morag B, Itzchak Y. Takayasu arteritis in Israel. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:44-47.
23. Ladhani S, Tulloh R, Anderson D. Takayasu disease masquerading as interruption of the aortic arch in a 2-year-old child. *Cardiol Young*. 2001;11 (2):244–246.
24. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33 (8):1129-1134.
25. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120 (11):919-929.
26. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2005;53 (1):100-107.
27. Mirault T, Guillet H, Messas E. Immune response in Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017; 46(7-8):189–196.
28. Serra R, Butrico L, Fugetto F, Chibireva MD, Malva A, De Caridi G, Massara M, Barbetta A, Cannistrà M, De Franciscis S. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg*. 2016; 35: 210–225.
29. Seko Y, Yazaki Y, Uchimura H, Isobe M, Tsuchimochi H, Kurabayashi M, et al. A case of Takayasu's disease with ruptured carotid aneurysm. *Jpn Heart J*. 1986;27 (4):523-531.
30. Vaideeswar P, Deshpande JR. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013;6 (1):52–58.
31. Seko Y. Takayasu arteritis: insights into immunopathology. *Jpn Heart J*. 2000;41 (1):15-26.

32. Seko Y, Sato O, Takagi A, Tada Y, Matsuo H, Yagita H, et al. Restricted usage of T-cell receptor Valpha-Vbeta genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation*. 1996;93 (10):1788-1790.
33. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, Keser G, Coit P, Aydin SZ, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet*. 2013;93 (2):298-305.
34. Renauer P, Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017; 46 (7-8): 179–187.
35. Gytoku Y, Kakiuchi T, Nonaka Y, Saito Y, Ito I, Murao S. Immune complexes in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol*. 1981;45:246–252.
36. Wang H, Ma J, Wu Q, Luo X, Chen Z, Kou L. Circulating B lymphocytes producing autoantibodies to endothelial cells play a role in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *J Vasc Surg*. 2011;53:174–180.
37. Kumar Chauhan S, Kumar Tripathy N, Sinha N, Singh M, Nityanand S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138:547–553.
38. Arnaud L, Cambau E, Brocheriou I, Koskas F, Kieffer E, Piette JC, et al. Absence of Mycobacterium tuberculosis in arterial lesions from patients with Takayasu's arteritis. *J Rheumatol*. 2009;36:1682–1685.
39. Sahin Z, Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Akar S, Onen F, et al. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B*52, but not with HLA-B*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther*. 2012;14 (1):R27.
40. Charoenwongse P, Kangwanshiratada O, Boonnam R, Hoomsindhu U. The association between the HLA antigens and Takayasu's arteritis in Thai patients. *Int J Cardiol*. 1998;66 Suppl 1:117-120.
41. Falk K, Röttschke O, Takiguchi M, Gnau V, Stevanović S, Jung G, Rammensee HG. Peptide motifs of HLA-B51, -B52 and -B78

- molecules, and implications for Behçet's disease. *Int Immunol.* 1995;7:223–228.
42. Mehra NK, Jaini R, Balamurugan A, Kanga U, Prabhakaran D, Jain S, Talwar KK, Sharma BK. Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *Int J Cardiol.* 1998;66 (Suppl 1):127–133.
43. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet.* 2013;93 (2):289-297.
44. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17 (3):238-247.
45. Wang H, Ma J, Wu Q, Luo X, Chen Z, Kou L. Circulating B lymphocytes producing autoantibodies to endothelial cells play a role in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *J Vasc Surg.* 2011;53 (1):174-180.
46. Sharma BK, Jain S, Suri S, et al. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54:127–133.
47. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation.* 1994;90 (4):1855-1860.
48. Lambert M, Hatron PY, Hachulla E, Warembourg H, Devulder B. Takayasu's arteritis diagnosed at the early systemic phase: diagnosis with noninvasive investigation despite normal findings on angiography. *J. Rheumatol.* 1998;25:376–377.
49. Maeda H, Handa N, Matsumoto M, Hougaku H, Ogawa S, N. et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: —macaroni sign as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol.* 1991;7:695–701.
50. Lefebvre C, Rance A, Paul JF, Beguin C, Bletry O, et al. The role of B-mode ultrasonography and electron beam computed tomography in

Kaynaklar

evaluation of Takayasu's arteritis: A study of 43 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30: 25-32.



51. Sinha D, Mondal S, Nag A, Ghosh A. Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS 2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52 (12):2196-2202.
52. Escano MF, Ino-ue M, Azumi A, Yamada Y, Yamamoto M. Colour Doppler imaging in Takayasu's arteritis. *Br J Ophthalmol*. 1998 Sep;82 (9):1091-1092.
53. Esen F, Ergelen R, Alibaz-Öner F, Çelik G, Direskeneli H, Kazokoğlu H. Ocular findings and blood flow in patients with Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jul;103(7):928-932.
54. Chung JW, Kim HC, Choi YH, Kim SJ, Lee W, et al. Patterns of aortic involvement in Takayasu arteritis and its clinical implications: Evaluation with spiral computed tomography angiography. *J Vasc Surg*. 2007;45:906–914.
55. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou, Kitas G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:401-412.
56. Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23:16–18.
57. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12: 964–972.
58. Silva de Souza AW, Freire de Carvalho J. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:79-83.
59. Sharma K, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54:141–147.
60. Sharma BK, Siveski-Iliskovic N, Singal PK. Takayasu arteritis may be underdiagnosed in North America. *Can J Cardiol*. 1995;11: 311–316.

61. Aydin S Z, Yilmaz N, Akar S, Aksu K, Kamali S, Yucel E, Direskeneli H. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct;49(10):1889-1893.
62. Misra R, Danda D, Rajappa S, Ghosh A, Rupta R, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology*. 2013;52:1795-1801.
63. Shelhamer JH. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann. Intern. Med.* 1985;103:121-126.
64. Giordano JM. Surgical treatment of Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol.* 2000;75 Suppl1:123-128.
65. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation*. 2012;125:813-819.
66. Chun YS, Park SJ, Park IK, Chung H, Lee J. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina*. 2001;21:132-140.
67. Baba T, Itakura K, Tanaka R, Kawasaki T, Kiyosawa M, Numano F. Importance of fluorescein angiographic study in evaluating early retinal changes in Takayasu disease. *Jpn J Ophthalmol.* 1999;43:546-552.
68. Kiyosawa M, Baba T. Ophthalmological findings in patients with Takayasu disease. *Int J Cardiol.* 1998;66:141-147.
69. Sagar S, Kar S, Gupta A, Sharma BK. Ocular changes in Takayasu arteritis in India. *Jpn J Ophthalmol.* 1994;38:97-102.
70. Panja M, Mondal PC. Current status of aortoarteritis in India. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:48-52.
71. Uyama M, Asayama K. Retinal vascular changes in Takayasu's disease (pulseless disease). Occurrence and evolution of the lesion. *Doc Ophthalmol Proc Series.* 1976;9:549-554.
72. Henderson AD, Bruce BB, Newman NJ, Biouesse V. Hypertension-related eye abnormalities and the risk of stroke. *Rev Neurol Dis.* 2011;8 (1-2):1-9.

73. Malhotra R, Gregory-Evans K. Management of ocular ischaemic syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1428–1431.
74. Kojima K, Shimizu S, Awaya S, Watanabe I, Niimi K, Yoshida N. A case of pulseless disease associated with the obstruction of the branch of the central retinal artery. *Rinsho Ganka Jpn J Clin Ophthalmol.* 1961;15:1246–1249.
75. Mikuni M, Hayatsu H. Ocular manifestation of pulseless disease: especially ophthalmodynamometry. *Ganka Ophthalmology.* 1967;9:16–23.
76. Kimura H, Masai H, Kashii S. Anterior ischemic optic neuropathy associated with pulseless disease. *Ophthalmologica.* 1995;209(6):346–348.
77. Schmidt MH, Fox AJ, Nicolle DA. Bilateral anterior ischemic optic neuropathy as a presentation of Takayasu's disease. *J Neuroophthalmol.* 1997;17:156–161.
78. Kausman JY, Walker A, Piper S. Acute panuveitis and Takayasu's arteritis. *Arch Dis Child.* 2003;88:938–939.
79. Kiriya T, Sato T, Koseki Y, Yamakawa R, Nagataki S. A case of Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with aortitis syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi J Jpn Ophthalmol Soc.* 1996;100:326–331.
80. Arya SK, Nahar R, Narang S, Jain R, Kalra N, Sood S. Sclerokeratitis in Takayasu's arteritis: a case report. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:548–550.
81. Subashini K, Arvind G, Sabyasachi S, Renuka S. Unilateral hemorrhagic keratouveitis as the initial presentation of Takayasu's arteritis. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55:397–398.
82. Jain R, Ionides A, Pavesio C, Russell A, Haskard D. Scleritis as a presenting feature of Takayasu's disease. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:801.

83. Smith JR, Rosenbaum JT. Case reports and small case series: scleritis occurring in association with Takayasu disease. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:778–779.
84. Amer R, Rankin R, Mackenzie J, Olson J. Posterior scleritis: an ominous sign of occult Takayasu’s arteritis. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1568–1569.
85. Yamasaki S, Eguchi K, Kawabe Y, Tsukada T, Nagataki S. Wegener’s granulomatosis overlapped with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol.* 1996;15:303–306.
86. Isobe M. Takayasu’s arteritis-update. *Cardiovasc Med Surg.* 2006;8:49–54.
87. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ.* 2004;82:887–888.
88. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262–267.
89. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley, H A, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 2081–2090.
90. Friedman DS, Jampel HD, Munoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1625–1630.
91. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA.* 1991;266:369–374.
92. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kitazawa Y. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese. *Ophthalmology.* 2004; 111 (9): 1641–1648.
93. Kim M, Kim TW, Park KH, Kim JM. Risk factors for primary open-angle glaucoma in South Korea: the Namil study. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:324–329.

94. Kim YY, Lee JH, Ahn MD, Kim CY; Namil Study Group, Korean Glaucoma Society. Angle closure in the Namil study in central South Korea. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1177–1183.
95. Wang YX, Xu L, Yang H, Jonas JB. Prevalence of glaucoma in North China: The Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:917–924.
96. Casson RJ, Newland HS, Muecke J, et al. Prevalence of glaucoma in rural Myanmar: The Meiktila Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:710–714.
97. Song W, Shan L, Cheng F, et al. Prevalence of glaucoma in a rural northern China adult population: A population-based survey in Kailu County, Inner Mongolia. *Ophthalmology*. 2011;118:1982–1988.
98. Cioffi GA. Ischemic model of optic nerve injury. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:592-613.
99. von Jaeger E. Veber Glaucom und seine Heilung durch Iridectomie. *Z Ges AerzteWein*. 1858;14:465-484.
100. Dienstbier E, Balik J, Kafka H. A contribution to the theory of the vascular origin of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1950;34:47-58.
101. HayrehSS. Pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy: role of optic nerve head vascular insufficiency. *J Curr Glau Prac*. 2008;2:5-17.
102. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The role of ocular blood flow in the pathogenesis of glaucomatous damage. *US Ophthal Rev*. 2011;4:84-87.
103. Deokule S, Vizzeri G, Boehm A, Bowd C, Weinreb RN. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19:293-298.
104. Sugiyama T, Shibata M, Kojima S, Ikeda T. Optic nerve head blood flow in glaucoma. *Mystery of Glaucoma*. 2011: 207-218.
105. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidt D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:36-42.

106. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115: 85-93.
107. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1819-1826.
108. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107:1287-1293.
109. Memarzadeh F, Ying-lai M, Chung J, Azen SP, Varma R. Los Angeles Latino Eye Study Group. Blood pressure, perfusion pressure and open-angle glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2872-2877.
110. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: The Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991;134:1102-1110.
111. Esen F, Ergelen R, Alibaz-Öner F, Çelik G, Direskeneli H, Kazokoğlu H. Ocular findings and blood flow in patients with Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jul;103(7):928-932.
112. Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2006;51:179-212.
113. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*. 2007;52:162-173.
114. Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21:359-393.
115. Mackenzie P, Cioffi G. How does lowering of intraocular pressure protect the optic nerve. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:39-43.
116. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. *Ophthalmology*. 1996;103:1661-1669.

117. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, et al. Factors associated with undiagnosed open-angle glaucoma: The Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:327-335.
118. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: The visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44: 3783-3789.
119. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:714-720.
120. Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we don't know. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:91-99.
121. Awadalla MS, Fingert JH, Roos BE, et al. Copy number variations of TBK1 in Australian patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:124-130.
122. Wolfs RGC, Klaver CCW, Ramrattan RS, Van Duijn CM, Hofman A, de Jong PTVM. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1640-1645.
123. Lander J, Goldberg I, Graham SL. Analysis of risk factors which may be associated with progression from ocular hypertension to primary open-angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2002;30:242-247.
124. Lin CC, Hu CC, Ho JD, Chiu HW, Lin HC. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma. *Ophthalmology.* 2013;120:1559-1564.
125. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Junemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:102-104.
126. Zhou M, Wang W, Huang W, Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014 Aug 19;9(8):102972.

127. Doucette LP, Rasnitsyn A, Seifi M, Walter MA. The interactions of genes, age and environment in glaucoma pathogenesis. *Surv Ophthalmol.* 2015 Jul-Aug;60(4):310-326.
128. Siddiqui Y, Ten Hulzen RD, Cameron JD, Hodge DO, Johnson DH. What is the risk of developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:794-799.
129. Wiggs JL. Glaucoma genes and mechanisms. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 134:315–342.
130. Nishimura DY, Swiderski RE, Alward WL, et al. The forkhead transcription factor gene FKHL7 is responsible for glaucoma phenotypes which map to 6p25. *Nat Genet.* 1998; 19:140–147.
131. Khor CC, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet.* 2016; 48:556–562.
132. Trikha S, Saffari E, Nongpiur M, et al. A genetic variant in TGFBR3-CDC7 is associated with visual field progression in primary open-angle glaucoma patients from Singapore. *Ophthalmology.* 2015; 122:2416–2422.
133. Shiose Y. Intraocular pressure: New perspectives, Major Review. *SurvOphthalmol.* 1990;34 (6):413-435.
134. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central cornealthickness. *Acta Ophthalmol.* 1975; 53: 34-43.
135. Copt RP, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in intraocular hypertension, primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 14-16.
136. Simon G, Small RH, Ren Q. Effect of corneal hydration on Goldmann applanationtonometry and corneal topography. *Refract Corneal Surg.* 1993; 9:110-117.
137. Yalvaç SI. Primer açık açılı glokomun patofizyolojisi. *Glokom: Nisan Kurs Kitabı.* 2007; 41-45.
138. Aydın A, Bilge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri, *GlokomKatarakt Oftalmoloji Dergisi.* 2007;2(2): 77-82.

139. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disease and vision field damage in earlyglaucoma. *Arc Ophthalmol.* 1993;111:62-65.
140. Bayraktar Ş, Türker G. Erken glokom ve glokom şüphesi olgularında optik koherens tomografi ile elde edilen retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. *T Oft Gaz.* 2000;30:404-408.
141. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:807-812.
142. Lakkis G. The ganglion cell complex and glaucoma. *Pharma.* 2014 Mar;28-32.
143. Cennamo G, Montorio D, Romano M. R, Cardone DM, Minervino C, Reibaldi M, Cennamo G. Structure-Functional Parameters in Differentiating Between Patients With Different Degrees of Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016;25 (10):884–888.
144. Prata TS, Lopes FS, Prado VG, Almeida I, Matsubara I, Dorairaj S, Paranhos A. In vivo analysis of glaucoma-related features within the optic nerve head using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *PLOS ONE.* 2017; 12 (7): 1801-1828.
145. Sawada Y, Hangai M, Murata K, et al. Lamina cribrosa depth variation measured by spectral-domain optical coherence tomography within and between four glaucomatous optic disc phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:5777–5784.
146. Lee EJ, Kim TW, Kim M, et al. Influence of lamina cribrosa thickness and depth on the rate of progressive retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology.* 2015;122:721–729.
147. Mizumoto K, Goshō M, Zako M. Correlation between optic nerve head structural parameters and glaucomatous visual field indices. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1203–1208.
148. Werner E. Historical review of visual field testing. *Manual of Visual Fields.* Churchill Livingstone, New York. 1991:1-5.
149. Werner E. The Humphrey visual field analyzer. *Manual of Visual Fields.* Churchill Livingstone, New York. 1991:67-89

150. Oğuz H, Esen F. Visual Field in Diagnosis and Follow-up of Glaucoma. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics*. 2018;11 (1):38-47.
151. Tamçelik N. Görme Fonksiyonu: Glokom. SFN yayıncılık, Ankara. 2003: 41-55.
152. Katz J, Sommer A. Reliability indexes of automated perimetric tests. *Arch Ophthalmol*. 1988;106 (9):1252-1254.
153. Morrison JC, Pollack IP. Glaucoma-science and practice. 2003:152.
154. Terminology and Guidelines for Glaucoma, European Glaucoma Society, 4. Edition. 2014; Chapter 3-2:134-138.
155. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH. Q-switched 532nm Nd: YAG lazer trabeculoplasty (selective lazer trabeculoplasty). *Ophthalmology*. 1998; 105: 2082-2090.
156. Karabas L, Esen F, Celiker H, Elcioglu N, Cerman E, Eraslan M, Sahin O. Decreased subfoveal choroidal thickness and failure of emmetropisation in patients with oculocutaneous albinism. *Br J Ophthalmol*. 2014 Aug;98(8): 1087–1090.
157. Romero P, Hirunpatravong P, Alizadeh R, Kim EA, Nouri-Mahdavi K, Morales, E.CaprioliJ. Trabeculectomy with Mitomycin-C. *J Glaucoma*. 2018 Feb;27(2):101-107.
158. Park HYL, Jeon SH, Park CK. Enhanced Depth Imaging Detects Lamina Cribrosa Thickness Differences in Normal Tension Glaucoma and Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*.2012; 119 (1): 10–20.
159. Esen F, Köstek M, Emekli AS, Eraslan M. Double-Organ Bias in Published Randomized Controlled Trials of Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016; 25 (6): 520–522.
160. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27 (1 Suppl 52):59–64.
161. He Z, Vingrys AJ, Armitage JA, Bui BV. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom*. 2011;94:133-149.



162. Matos KTF, Arantes T, Souza AWS, Ramos MHMC, Allemann N, Muccioli C. Retinal angiography and colour Doppler of retrobulbar vessels in Takayasu arteritis. *Can J Ophthalmol.* 2014; 49 (1), 80–86.
163. Ehrlich JR, Peterson J, Parlitsis G, Kay KY, Kiss S, Radcliffe NM. Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res.* 2011;92:189–194.
164. Park JH, Yoo C, Jung JH, Girard MJA, Mari JM, Kim YY. The association between prelaminar tissue thickness and peripapillary choroidal thickness in untreated normal-tension glaucoma patients. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jan;98 (1):14044.
165. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2006 Feb;113 (2):324-332.
166. Zeis T, Probst A, Steck AJ, Stadelmann C, Brück W, Schaeren-Wiemers N. Molecular Changes in White Matter Adjacent to an Active Demyelinating Lesion in Early Multiple Sclerosis. *Brain Pathol.* 2009;19 (3): 459–466.
167. Garcia-Martin E, Jarauta L, Pablo LE, Bambo MP, Ara JR, Martin J, Satue M. Changes in peripapillary choroidal thickness in patients with multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol.* 2019 Feb;97(1):77-83.
168. Balk LJ, Cruz-Herranz A, Albrecht P, Arnow S, Gelfand JM, Tewarie P, Green AJ. Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study. *J Neurol.* 2016;263 (7): 1323–1331.
169. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Fernandez FJ. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye (Lond).* 2013;27 (4):507–514.
170. Eraslan M, Cerman E, Yildiz Balci S, Celiker H, Sahin O, Temel A, Tuncer Elmaci N. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.* 2015;94 (1):68–75.

171. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, Garcia-Martin E. Retinal and Choroidal Changes in Patients with Parkinson's Disease Detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res.*2017;43 (1): 109–115.
172. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, et al. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *J Alzheimers Dis.*2014;40:907-917.
173. Chan VTT, Sun Z, Tang S, Chen LJ, Wong A, Tham CC, Cheung CY. Spectral Domain-Optical Coherence Tomography Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2019 Apr;126(4):497-510.
174. Klein BE, Klein R, Meuer SM, Goetz LA: Migraine headache and its association with openangle glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*1993;34:3024-3027.
175. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol.* 2015;14:81–91.
176. Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of dis-eases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res.* 2001; 20:319–349.
177. Demircan S, Atas M, Arik Yuksel S, et al. The impact of migraine on posterior ocular structures. *J Ophthalmol.* 2015;2015:868967.
178. Dervisogullari MS, Totan Y, Gencler OS. Choroid thickness and ocular pulse amplitude in migraine during attack. *Eye (Lond).* 2015; 29:371-375.
179. Ekinici M, Ceylan E, Cagatay HH, et al. Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:75.
180. Zengin MO, Elmas Z, Cinar E, Kucukerdonmez C. Choroidal thickness changes in patients with migraine. *Acta Neurol Belg.* 2015; 115:33-37.

181. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics*. 2011; 8:117–132.
182. Ugurlu E, Pekel G, Altinisik G, Bozkurt K, Can I, Evyapan F. New aspect for systemic effects of COPD: Eye findings. *Clin Respir J*. 2018;12 (1):247–252.
183. Küçük B, Sırakaya E, Delibaş Ş. Posterior segment assessment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2019 Sep;23(3):997-1005.
184. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24 (3):254-260.
185. Coskun E, Gurler B, Pehlivan Y, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography findings in Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21 (6):440-445.
186. Steiner M, Ortega M, del ME, Muñoz- Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmun and inflammatory diseases: a review. *Surv Ophthalmol*. 2019 Nov - Dec;64(6):757-769.
187. Altinkaynak H, Duru N, Uysal BS, et al. Choroidal thickness in patients with systemic lupus erythematosus analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24 (3):254-260.

188. Ferreira CS, Beato J, Falcao MS, Brandao E, Falcao-Reis F, Carneiro AM. Choroidal Thickness in multisystemic autoimmune diseases without ophthalmologic manifestations. *Retina Phila Pa.* 2017;37 (3):529-535.
189. Liu GY, Utset TO, Bernard JT. Retinal nerve fiber layer and macular thinning in systemic lupus erythematosus: an optical coherence tomography study comparing SLE and neuropsychiatric SLE. *Lupus.* 2015;24 (11):1169-1176.
190. Farkas TG, Sylvester V, Archer D. The choroidopathy of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Ophthalmol.* 1972;74 (5):875-886.
191. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Pierro L, et al. Choroidal impairment and macular thinning in patients with systemic sclerosis: The acute study. *Microvasc Res.* 2015;97:31-36.
192. Esen E, Tas DA, Sizmaz S, Turk I, Unal I, Demircan N. Evaluating choroidal characteristics in systemic sclerosis using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25 (3):356-362.
193. Sahin-Atik S, Koc F, Akin-Sari S, Ozmen M. Retinal nerve fiber and optic disc morphology using spectral-domain optical coherence tomography in scleroderma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27 (3):281-284.
194. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol.* 2007;91 (12):1579-1582.

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 30.10.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Takayasu Arteriti Hastalarında Normotansif Glokom Belirti ve Bulgularının Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| | | |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ | Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi |
| | TELEFON | 216 570 91 90 |
| | FAKS | 216 565 55 26 |
| | E-POSTA | etik@shgortepetahastanesi.gov.tr |

| | | |
|-------------------------------|--|--|
| BASVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Dr. Öğretim Üyesi Fehim Esen |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Göz Hastalıkları |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi |
| | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | |
| | DESTEKLEYİCİ | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 <input type="checkbox"/> FAZ 2 <input type="checkbox"/> FAZ 3 <input type="checkbox"/> FAZ 4 <input type="checkbox"/> Gözlemsel ilaç çalışması <input type="checkbox"/> Tıbbi cihaz klinik araştırması <input type="checkbox"/> In vitro tüpü tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/> İlaç dışı klinik araştırma <input checked="" type="checkbox"/> Retrospektif <input type="checkbox"/> |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

| | | | | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|--------|------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Version Numarası | Dili | | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |

| | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama |
| | ŞİGORTA | <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> |
| | ILAN | <input type="checkbox"/> |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> |
| DİĞER: | <input type="checkbox"/> | |

| | | |
|-----------------|--|-------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 2019/0413 | Tarih: 30.10.2019 |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmaları/çalışmaları için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. | |

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE E. A. H.
Doç. Dr. Sıddık Sadık ÖNER
Etik Kurul Başkanı
İmza: 

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 30.10.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

| | |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Takayasu Arteriti Hastalarında Normotansif Glokom Belirti ve Bulgularının Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
|---------------------------------|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | |

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile İlişki | | | Katılım * | | İmza |
|-----------------------------------|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------|
| | | | E | K | E | H | E | H | E | |
| Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER | Tıbbi Farmakoloji | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Aytekin OĞUZ | İç Hastalıkları Anabilim Dalı | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Işıl MARAL | Halk Sağlığı Anabilim Dalı | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Asif Yıldırım | Üroloji | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Süleyman Daşdağ | Biyofizik | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Derya Büyükkayhan | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Asiye KANBAY | Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI | Tıbbi Patoloji | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu | Aile Hekimliği | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bır | Kadın Hastalıkları ve Doğum | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Avukat Mahmut ÇELİK | Avukat | Çelik Hukuk Bürosu | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Saliha Şahin | İşçi | | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

*: Toplantıda Buluzama

Karar: Onaylandı Reddedildi

T.C. S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Tıbbi Farmakoloji
Etik Kurulu Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: